

Hedtmann, Udo

Syntheseuntersuchungen am Metamorphose-
hormon 20-Hydroxyecdysen : Aufbau von 20-
Hydroxyecdysen und Seitenkettenanalogen
durch konvergente Seitenkettensynthese;
 Δ^7 -Sterole als Rohstoffe für die Steroid-
gerüstsynthese.

1987. 188 S. : graph. Darst.

Bochum, Univ., Abt. für Chemie, Diss.
1987

**Syntheseuntersuchungen am Metamorphosehormon
20-Hydroxyecdysen**

Aufbau von 20-Hydroxyecdysen und Seitenkettenanalogen
durch konvergente Seitenkettensynthese

Δ^7 -Sterole als Rohstoffe für die
Steroidgerüstsynthese

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
an der Abteilung für Chemie
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von

UDO HEDTMANN
aus Ennepetal

Bochum 1987

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Mai 1984 bis Dezember 1986 unter der Leitung von Herrn Prof.Dr.P.Welzel an der Abteilung für Chemie der Ruhr-Universität Bochum angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof.Dr.P.Welzel für die Überlassung des Themas, die intensive Betreuung und die ständige Bereitschaft zur Diskussion.

Herr Dipl.Ing.K.Hobert half bei zahlreichen in dieser Arbeit angegebenen Experimenten. Er wies mich außerdem in den Gebrauch des GC- und des HPLC-Gerätes ein und unterstützte mich hilfreich bei allen technischen Problemen. Ihm gilt an dieser Stelle mein aufrichtiger Dank.

Frau Dipl.Chem.M.Strangmann-Diekmann hat die von mir hergestellten Substanzen im Rahmen ihrer Diplomarbeit am Lehrstuhl für Biochemie der Ruhr-Universität Bochum (Prof. Dr.O.Pongs) auf biochemische Wirksamkeit vermessen. Ihr danke ich für die Überlassung der Ergebnisse und wertvolle Diskussionen.

Herrn Prof.Dr.O.Pongs danke ich für Diskussionen über den biochemischen Teil dieser Arbeit.

Die Selendioxid- und die MCPBA-Oxidation von 124 wurden von Frau T.Milkova (Bulgarische Akademie der Wissenschaften Sofia, Bulgarien) durchgeführt. Die Ergebnisse sind der Vollständigkeit wegen hier angegeben. Ihr danke ich für deren Überlassung.

Herrn Prof.Dr.G.Snatzke danke ich für die Unterstützung bei der Interpretation sämtlicher CD-Spektren. Frau Dr.J.Frelek und Herrn U.Wagner danke ich für die Anfertigung der CD-Spektren.

Herrn Dr.D.Dietrich und seinen Mitarbeitern danke ich für die Anfertigung der NMR-Spektren.

Herrn Dr.D.Müller danke ich für die Hilfe bei der Interpretation und Frau I.Schäfer für die Aufnahme der Massenspektren.

Die Autoklavenapparatur zur Hydroformylierung wurde von Herrn Prof.Dr.Baerns (Lehrstuhl für Technische Chemie der Ruhr-Universität Bochum) zur Verfügung gestellt. Dafür bedanke ich mich bei ihm, sowie bei Herrn O.Unger für die bei der Durchführung dieser Versuche gewährte technische Unterstützung.

Allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, möchte ich an dieser Stelle danken.

1 Einführung

1.1	Ecdysteroide	1
1.1.1	Isolierung und Verbreitung von Ecdysteroiden	1
1.1.2	Biosynthese und biochemische Wirksamkeit von Ecdysteroiden, biochemische Problemstellungen	2
1.2	Methoden zum Aufbau von β -Ecdyson (1)	5
1.2.1	Allgemeine Problemstellung	5
1.2.2	Synthesen des Steroidkernes von 1	6
1.2.3	Seitenkettensynthesen	12
1.3	Zur Rohstoffproblematik bei Steroidsynthesen	15
1.4	Ziele der vorliegenden Arbeit	16

2 Allgemeiner Teil

2.1	Syntheseplan	18
2.1.1	Allgemeiner Syntheseplan	
2.1.2	Konzept zum Aufbau der Seitenketten	19
2.1.3	Wichtige Zwischenstufen in der Steroidgerüstsynthese	20
2.2	Synthese der Vorstufe 77	24
2.2.1	Wahl einer Modellverbindung	24
2.2.2	Versuch zur direkten Oxidation von 61	24
2.2.3	Basische Öffnung des Epoxids 69	26
2.2.4	Das Dien 75 als zentrale Synthesezwischenstufe	29
2.2.4.1	Synthese von 81 und Eliminierungsversuche	31
2.2.4.2	Synthese des Enons 80	35
2.2.4.3	Synthese eines 6,8(14)-Diens aus dem Enon 80	38

2.2.5	Direkte Oxidation von 75 zu 77	42
2.2.6	Ein neuer Syntheseweg zu 77, Isolierung des Allylepoxids 76	43
2.3	Synthese der Ecdysonvorstufe 132c	44
2.4	Synthese von Poststeron (52)	47
2.5	Ein neuer Weg vom Poststeron (52) zum β -Ecdyson (1)	49
2.5.1	Wahl eines Acylanionäquivalentes	49
2.5.2	Synthese von 141	51
2.5.3	Darstellung einer phenylsubstituierten β -Ecdysonseitenkette	52
2.5.4	Modellversuche mit einem Steroid, Synthese von 161 und 162	55
2.5.4.1	Darstellung von 159	55
2.5.4.2	Reduktion von 159	57
2.5.5	Synthese von 1	63
2.5.6	Erneute Untersuchung der Silylierung von 159 und 51 und der nachfolgenden Reduktion	65
2.6	Darstellung von Ecdysteroiden mit homolo- ger Seitenkette	68
2.6.1	Synthese der Dihydrofurane 178a und 178b	68
2.6.2	Synthese von 179 und 183	69
2.6.3	Synthese der seitenkettenhomologen Ecdy- steroide 187Rb und 187Sb	70
2.6.3.1	Bestimmung der Konfiguration an C-22 und C-25 in 184, 185, 186 und 187	72
2.7	Untersuchung der biochemischen Wirksamkeit	75
2.7.1	Untersuchungsmethoden und Ergebnisse	75
2.7.2	Diskussion der biochemischen Ergebnisse	78
2.8	Zur Isolierung des Ecdysteroidrezeptors	82
2.8.1	Vorbemerkungen	82
2.8.2	Wahl des Alkylierungsreagenzes, Synthese von 194a und 194b	83
2.8.3	Darstellung von 193Rc und 193Sc	87

3	Zusammenfassung	89
4	Experimenteller Teil	93
5	Literaturverzeichnis	180

1 Einführung

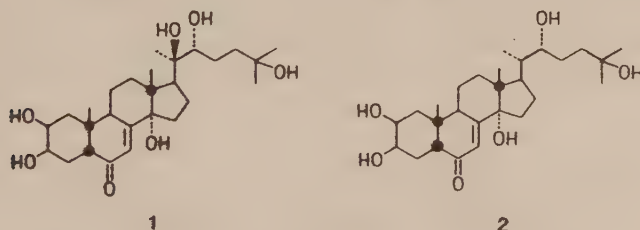
1.1 Ecdysteroide

1.1.1 Isolierung und Verbreitung von Ecdysteroiden

Einer der wichtigen Vertreter der sogenannten Ecdysteroide, von denen heute mehr als fünfzig bekannt sind ^{1,2,3}, ist β -Ecdyson (1, Ecdysteron, Crustecdysyon, 20-Hydroxyecdysyon, Abb. 1). Es gehört, wie etwa die männlichen und weiblichen Sexualhormone, zur Gruppe der Steroidhormone, denen eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung und den physiologischen Regulationsmechanismen vieler Lebewesen zukommt.

Die erste Reindarstellung eines solchen Metamorphosehormons aus einer Insektenspezies gelang 1954 *Butenandt und Karlson* ⁴. Aus 500 kg Puppen des Seidenspinners *Bombyx mori* L. wurden nach einem vielstufigen Extraktions- und Reinigungsverfahren 25 mg reines α -Ecdyson (2, Abb.1) gewonnen. Später gelang es, die Ausbeute durch ein modifiziertes Verfahren auf das fünffache zu erhöhen ⁵. Im weiteren Verlauf seiner Untersuchungen konnte *Karlson* aus den Extrakten von *Bombyx mori* L. ein zweites Hormon isolieren, dem später die Struktur von 1 zugeordnet wurde ⁶.

Abb.1



Daß Ecdysteroide nicht nur in Insekten zu finden sind,

wurde erstmalig 1966 von *Galbraith und Horn* ⁷ gezeigt, die aus dem australischen Nutzholz *Podocarpus elatus* die Verbindung 1 gewinnen konnten. Im gleichen Jahr gelang auch *Hampshire und Horn* ⁸ die Isolierung von 1 aus dem Süßwasserkrebs *Jasus lalandei*. Heute dienen die Rhizome von Farnen (*Polypodium vulgare*) ⁹ als ergiebigere Quelle für 1.

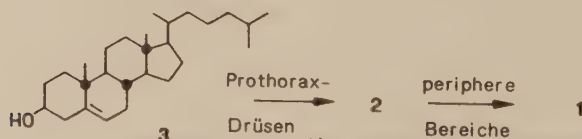
Die vollständige Strukturaufklärung von 1 wurde von *Dammeier und Hoppe* mit Hilfe einer Röntgenstrukturanalyse durchgeführt ¹⁰.

1.1.2 Biosynthese und biochemische Wirkungsweise von Ecdysteroiden

Biochemische Problemstellungen

Trotz des hohen Ecdysteroidgehaltes einiger Pflanzenarten werden diese lebenswichtigen Regulationshormone im allgemeinen von Insekten nicht mit der Nahrung aufgenommen. Markierungsexperimente weisen darauf hin, daß Cholesterol (3) eine Vorstufe von 1 ist. Dabei hängen die Mechanismen der einzelnen Biosyntheseschritte, insbesondere die Folge der Hydroxylierungen, von der Insektenspezies und deren Entwicklungsstadien ab. In den Prothoraxdrüsen der Insekten, dem für die Bildung von Ecdysteroiden verantwortlichen Organ, findet jedoch offensichtlich nur die Synthese von α -Ecdyson (2) statt, das erst in peripheren Bereichen zu 1 oxidiert wird ³(Abb. 2).

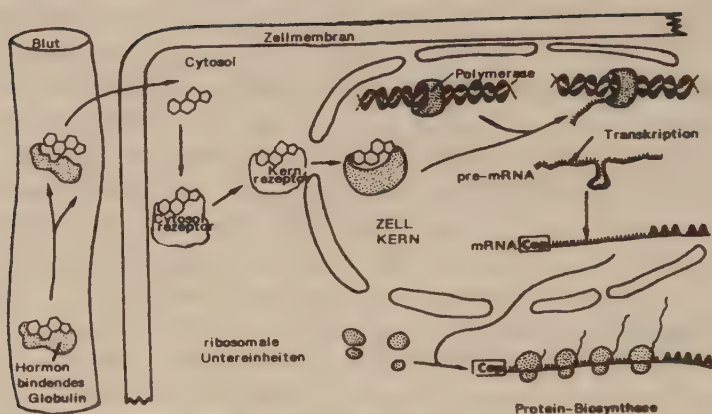
Abb. 2



Das Wirkungsspektrum der Ecdysteroide ist relativ breit (Puppenbildung, Farbwechsel u.a.); besondere Bedeutung erlangen sie jedoch in der hormonellen Steuerung des Häutungsvorganges bei Insekten¹¹ und einigen Krebsarten¹².

Eingehende biochemische Untersuchungen haben ein weithin anerkanntes Modell¹³ ergeben, das auf die Wirkungsweise verschiedenartiger Steroidhormone angewendet werden kann. Spezifische steroidbindende Proteine der Bluteiweißkörper transportieren das Hormon zum Erfolgsorgan. In dessen Zellen wird es an einen cytoplasmatischen Rezeptor gebunden, mit dem es - nach allosterischer Umwandlung - als Hormon-Rezeptor-Komplex in den Zellkern eindringt und sich an spezifische Stellen des Chromatins anlagert. Die Hormon-Rezeptor-Chromatin-Wechselwirkung kann als Genaktivierung mit der Folge der spezifischen Transkription und anschließender Proteinbiosynthese interpretiert werden (positive Kontrolle). Jüngste Untersuchungen weisen jedoch darauf hin, daß der unbeladene Hormonrezeptor nicht im Cytoplasma sondern im Zellkern lokalisiert ist und seine hormoninduzierte Ablösung vom Chromatin die Transkription initiiert (negative Kontrolle)¹⁴ (Abb. 3). Die Art der Wechselwirkung zwischen Hormon und Rezeptor ist weitestgehend unbekannt. Es gelang jedoch, 8-Ecdyson durch Bestrahlung sowohl am Chromatin als auch an einem Protein zu immobilisieren und durch indirekte Immunfluoreszenz zu lokalisieren. Dadurch konnte ein Rezeptor identifiziert und angereichert werden¹⁵. Durch Nitrozellulosefilter-Bindungsexperimente wurde die spezifische Bindung des Ecdyson-Rezeptors aus *Drosophila melanogaster* an klonierte DNA-Sequenzen nachgewiesen¹⁶.

Abb. 3



β -Ecdyson eignet sich in besonderer Weise zu Untersuchungen über die hormonelle Wirkungsweise an den polytären Speicheldrüsenchromosomen der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster*. Deren Riesenchromosomen erfahren durch die Einwirkung des Hormons eine Veränderung, die sich im Lichtmikroskop gut beobachten läßt. Diese Veränderung besteht in einer Dekondensation des Chromatins an bestimmten Stellen. Das Chromosom bläht sich auf; es entstehen sogenannte "puffs", die abhängig von der Zeit ihres Auftretens in "early", "middle" und "late puffs" ¹⁷ unterteilt werden können. Die Ausbildung der puffs geht mit einer verstärkten spezifischen m-RNA-Synthese einher ¹⁸.

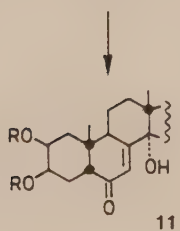
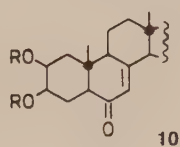
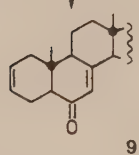
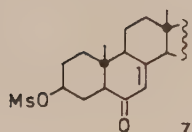
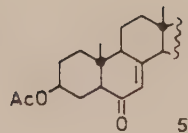
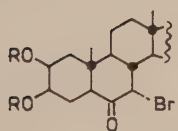
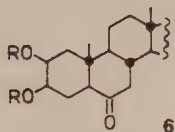
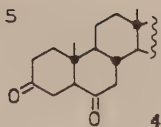
Ein noch ungelöstes Problem ist die Gewinnung von größeren Mengen und somit die Anreicherung des Ecdyson-Rezeptors aus *Drosophila melanogaster*, um damit die Hormon-Rezeptor-Wechselwirkung eingehend zu untersuchen.

1.2.2 Synthesen des Steroidkernes von 1

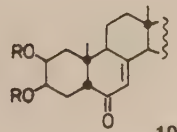
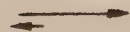
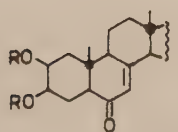
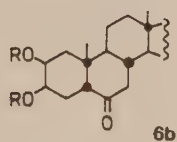
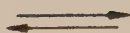
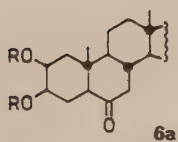
Einige der hier aufgeführten Synthesen ergaben letztlich α -Ecdyson (2) als Endprodukt. Da die Verbindungen 1 und 2 im Steroidkern identisch sind, werden auch diese Verfahren vorgestellt, um einen vollständigen Überblick über die Synthesemethoden zu vermitteln. Die häufig vor Vollendung der Kernsynthesen notwendigen Reaktionssequenzen in der Seitenkette werden im folgenden vernachlässigt.

In den Arbeitsgruppen von Schering und Hoffmann-LaRoche wurden zwei Wege zu der zentralen Zwischenstufe 11 entwickelt. Ausgehend von einem Dion vom Typ 4, das in 4 Stufen aus einem Steroid mit Δ^5 -3 β -OH-Struktur zugänglich ist ²⁰, wurde das Diolderivat 6 dargestellt, aus dem durch Bromierung 8 und daraus nach Eliminierung das α,β -ungesättigte Keton 10 erhalten wurde (der Umweg über die Bromierung war notwendig, da Dehydrierungsexperimente an 6 nur zu schlechten Ergebnissen führten). Anschließende Reaktion mit Selen-dioxid ergab ausschließlich 14 α -Hydroxylierung; Isomerisierung an C-5 lieferte dann das zentrale Zwischenprodukt 11 ²¹. Durch Isomerisierung eines 6-Ketons wie 6 wurde ein 1:1 Gemisch der 5 α /5 β -Isomeren erhalten, aus einem 6-on-7-en wie 10 dagegen überwiegend das gewünschte 5 β -Isomere (keine exakte Angabe). Für den zweiten Weg diente ein Enon vom Typ 5 (in fünf Schritten aus Ergosterol zugänglich) als Vorstufe. Eliminierung ergab 9 aus dem Mesylat 7. Selektive Prevost-Woodward-Hydroxylierung der 2,3-Doppelbindung in 9 führte hochstereospezifisch zum 2 β ,3 β -Diol ²².

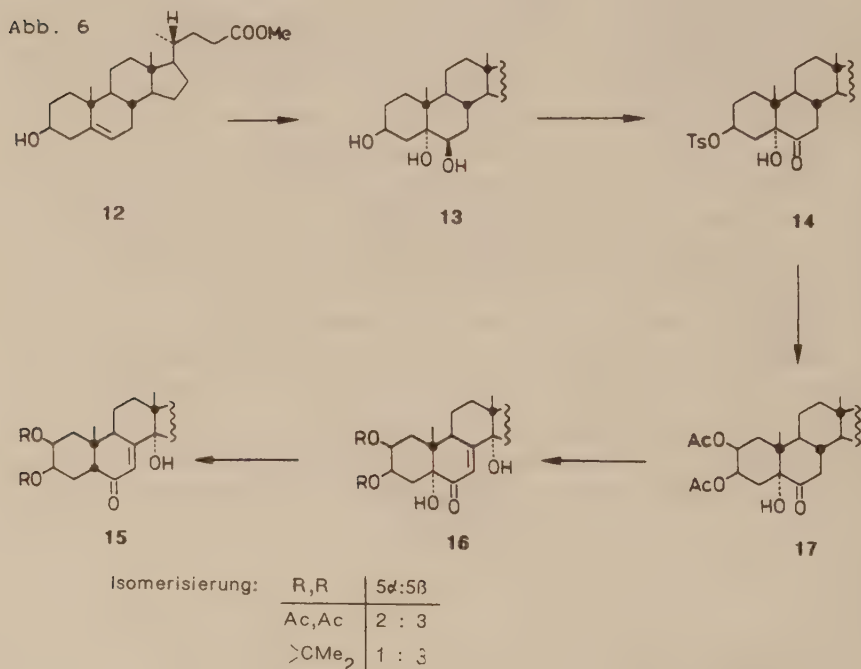
Abb. 5



	R
6, 8	Ac
10, 11	H
6a	



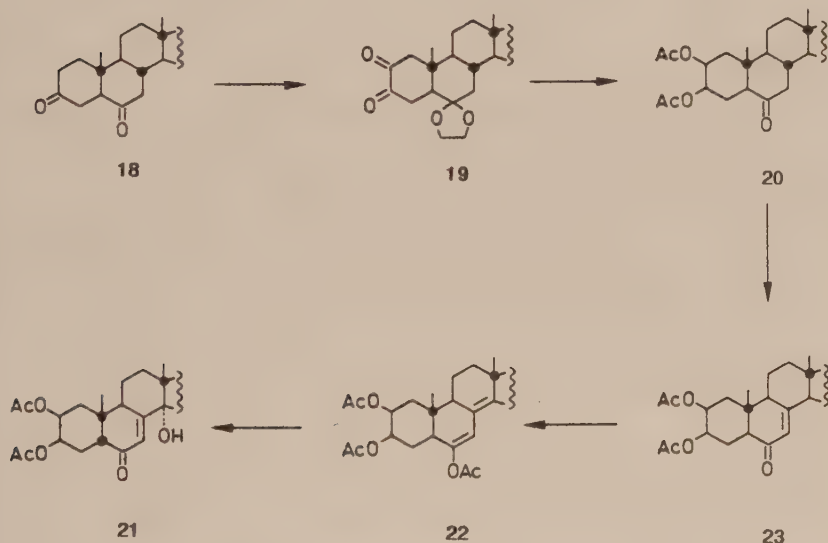
Die Arbeitsgruppe um *Siddall*²³ benutzte als Ausgangsmaterial die Verbindung **12**, die durch trans-Hydroxylierung der 4,5-Doppelbindung in **13** übergeführt wurde (Abb. 6). Selektive Oxidation in 6-Position und anschließende Tosylierung ergaben **14**. Die Reaktionssequenz zu **16** ist identisch mit der zuvor erläuterten von *Wiechert et al.*²² (Prevost-Woodward-Oxidation zu **17**, Bromierung, Eliminierung, Selenoxid-Oxidation). Durch Reduktion der zuvor acetylierten 5-Hydroxygruppe mit Chrom-(II)-chlorid und anschließende Isomerisierung an C-5 wurde **15** erhalten²⁴, dabei wurde das Isomerenverhältnis durch die Wahl der Substituenten bestimmt.



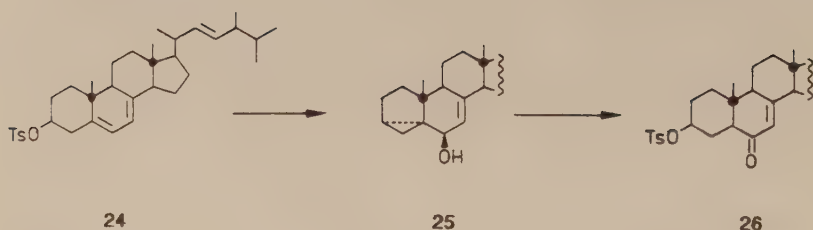
Nach einem völlig anderen aber vielstufigen Verfahren führten *Mori et al.* die cis-Diol-Gruppe in Ring A ein (Abb. 7). Das Diketon vom Typ **18** bildete - nach Schutz der 6-Oxo-Gruppe - über das entsprechende Enolat durch Autoxidation das vicinale Diketon **19**, aus dem nach Reduktion **20** erhalten

wurde ²⁵. Die Einführung der Δ^7 -Doppelbindung zu 23 erfolgte ebenfalls wie bei *Wiechert et al.* ²². Daran schloß sich ein neu entwickeltes Verfahren zur 14α -Hydroxylierung an: Das Enolacetat 22, das sich durch Behandeln von 23 mit Acetanhydrid (säurekatalysiert) ausschließlich bildete, wurde durch Reaktion mit Persäure in 21 übergeführt ^{26,27}.

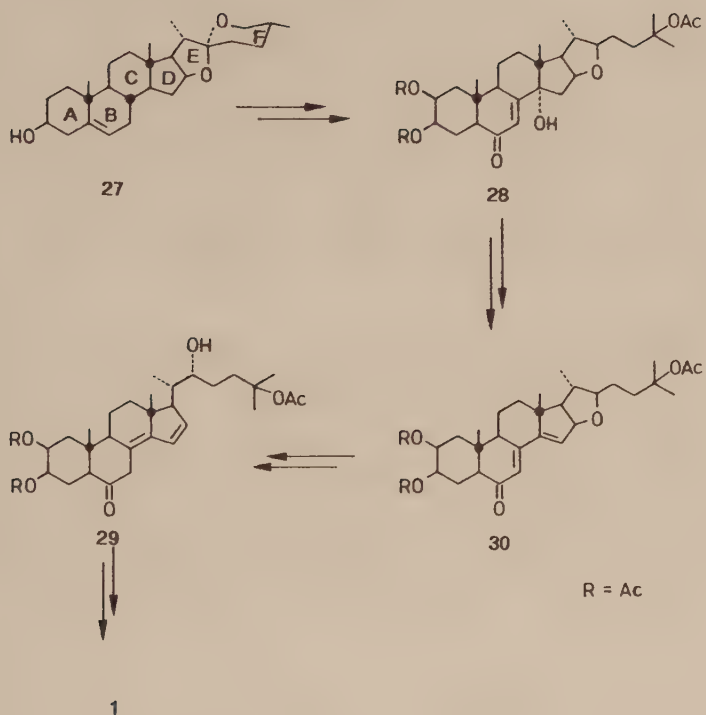
Abb. 7



Die α -Ecdyson-Synthese von *Barton et al.* unterscheidet sich von den voranstehenden durch die Wahl der Ausgangsverbindung und die Funktionalisierung in Ring B ²⁸ (Abb. 8): Aus Ergosteryltoisylat (24) wurde das i-Steroid 25 gebildet, das nach Oxidation an C-6 zum Toisylat 26 geöffnet wurde. Die weiteren Reaktionsschritte entsprachen bekannten Methoden.



Nakanishi et al. hatten sich zum Ziel gesetzt, 2 aus dem Steroidrohstoff Diosgenin (27, vgl. Kap. 1.3) zu synthetisieren²⁹ (Abb. 9). Die 6-Oxo-Funktion wurde durch Hydrobo-rierung und Oxidation eingeführt. Die weiteren Umsetzungen zu 28 gleichen bekannten Schritten. Die Synthese zeichnet sich jedoch durch das elegante Verfahren zur Einführung der 22-Hydroxygruppe aus, die als Ethersauerstoff bereits in Ring E in der richtigen Konfiguration vorhanden ist (ebenso die 21-Methylgruppe). Dehydratisierung von 28 führte zu 30, das reduktiv zu 29 geöffnet werden konnte. Selektive Hydrierung der disubstituierten Doppelbindung, Singulett-Sauerstoff-Oxidation (14 α -OH-Gruppe) und Entfernung der Schutzgruppen sowie Isomerisierung an C-5 führten dann zu 2.



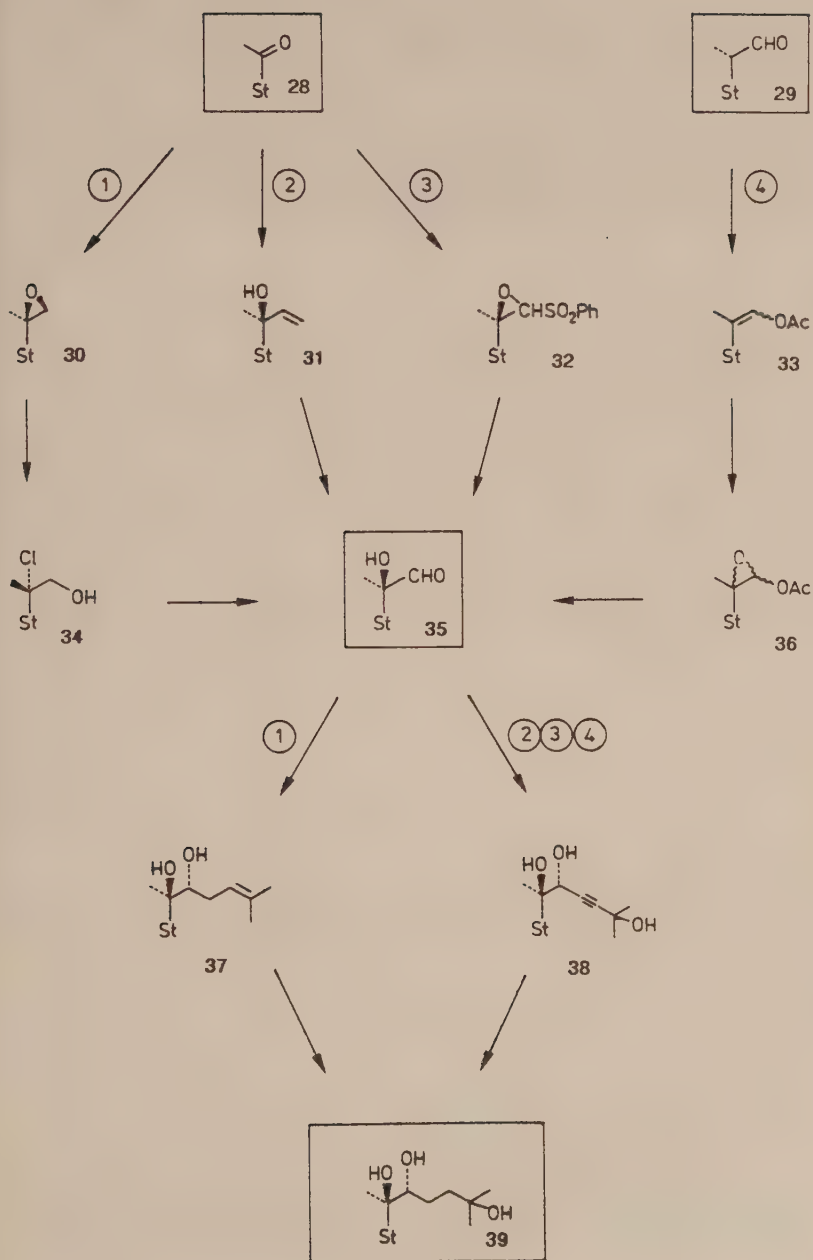
1.2.3 Seitenkettensynthesen

Die 8-Ecdyson-Seitenkette stand bereits häufig im Mittelpunkt synthetischer Arbeiten. Die methodisch vielfältigen Ansätze sind in den Abb. 10 und 11 zusammengefaßt. In vier der insgesamt sechs bekannten Sequenzen wird als zentrale Zwischenstufe der α -Hydroxyaldehyd **35** benutzt (Abb. 10), der dann problemlos zum Substitutionsmuster von **1** führt. (In Klammern ist jeweils angegeben, ob die erwähnte Methode nur an einer Modellverbindung zur Anwendung kam).

Die Arbeitsgruppe um *Torgov* (Weg 1) ³⁰ setzte ein 20-Oxo-Steroid wie **28** nach *Corey* und *Chaykovsky* zum Oxiran **30** um. Die beiden folgenden Reaktionen dienten - unter Konfigurationsumkehr an C-20 - zur Bildung von **35**. Durch Grignardreaktion wurde **37** hergestellt, aus dem sich durch Oxymercurierung/Demercurierung **39** ergab (Modellverbindung). Erwähnenswert ist die Wahl von **37** als Zwischenprodukt, das durch Hydrierung auch zur Seitenkette des biologisch hochwirksamen *Ponasteron A* (25-Deoxycrustecdysone) führen kann (Abb. 10).

Einen kurzen und zugleich stereoselektiven Zugang zu **1** eröffneten *Mori et al.* (Weg 2) ³¹, die **52** (entspricht **28** in Abb. 10), mit Vinylmagnesiumbromid umsetzten, wobei ausschließlich **31** entstand, das zu **35** ozonolytisch abgebaut wurde. Grignardreaktion ergab dann **38**, das zu **1** (entspricht **39** in Abb. 10) hydriert werden konnte. (Stereoselektivität für (22R):(22S) nach Lit ³¹: hoch, Lit. ³²: 9:1, Lit ³³: ausschließlich (22R)). Dieser Weg - in einigen Punkten modifiziert - wurde zur Darstellung von tritiummarkiertem **1** benutzt ³⁴.

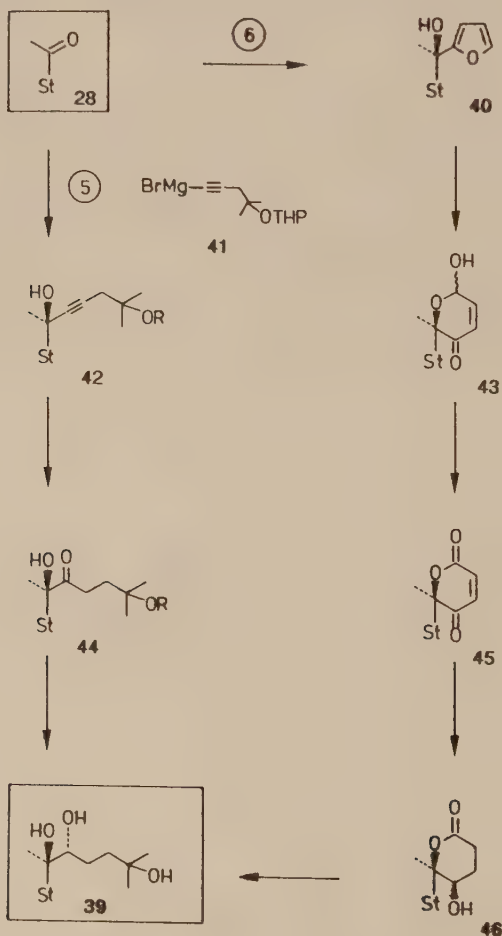
Abb. 10



Watt et al. (Weg 3) ³⁵ stellten den Aldehyd 35 durch Darzenkondensation und Öffnung des so entstandenen Sulfons 32 her (Modellverbindung, Abb. 10).

Die Syntex-Arbeitsgruppe (Weg 4) ³⁶ ging von 29 (Abb. 10), einer Zwischenstufe der α -Ecdysonsynthese, aus, deren Enolacetat 33 zu 36 epoxidiert und anschließend zu 35 hydrolysiert wurde ((22R):(22S) = 5:3).

Abb. 11



Wiechert et al. (Weg 5, Abb. 11) ³⁷ gelang der Aufbau des vollständigen Kohlenstoffgerüsts der Seitenkette von 1 durch Verwendung des Grignardreagenzes 41. dessen Addition an 28 die Verbindung 42 ergab. Wasseranlagerung führte dann zu dem α -Hydroxyketon 44, das sich zu 39 hydrieren ließ (Abb. 11). Die Attraktivität dieses kurzen Verfahrens sinkt durch die geringen Stereoselektivitäten: (20R):(20S) = 4:1, (22R):(22S) = 1:19, vgl. Lit ^{104,105}).

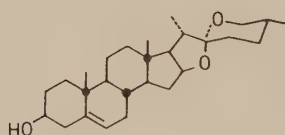
Einen interessanten Zugang zu 39 erreichten Kametani et al. (Weg 6) ³⁸ durch Addition von Furanyllithium an 28. Die Oxidation des Additionsproduktes 40 (es wurde nur die (20R)-Verbindung gefunden) mit Persäure lieferte das Halb-acetal 43, das zu 45 weiteroxidiert werden konnte. Durch die anschließende Hydrierung wurde stereoselektiv die (22R)-Hydroxylgruppe in 46 gebildet. Die zwei noch fehlenden Methylgruppen an C-25 wurden durch Reaktion der Lactonfunktion mit zwei Äquivalenten Methylmagnesiumbromid (Modellverbindung, Abb. 11) eingeführt. Bei der Bewertung dieses hochselektiven Verfahrens sollte die Zahl der Stufen berücksichtigt werden.

1.3 Zur Rohstoffproblematik bei Steroidsynthesen

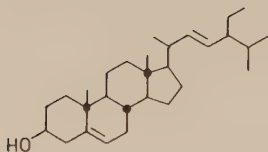
Nach einer 1980 erschienenen Übersicht ³⁹ beträgt der Weltumsatz an rezeptpflichtigen Arzneimitteln für die Humanmedizin gegenwärtig ca. 25 Milliarden US-Dollar, mehr als 6 % davon sind Steroide. Ein großer Teil dieser Steroide wird partialsynthetisch gewonnen, d.h. durch Umwandlung von in der Natur vorkommenden Steroid-Rohstoffen. Den Hauptanteil davon stellt Diosgenin (24), das aus der in Mexico kultivierten Barbascopflanze (*Dioscorea composita*) gebildet wird und dort im 100 Tonnen Maßstab gewonnen wird. Weitere Edukte sind im wesentlichen Stigmasterol (47) und neuerdings β -Sitosterol (48). Alle drei genannten Verbindungen (Abb. 12) sind Sterole mit einer Δ^5 -Doppelbindung,

für die Synthesen zu den wichtigsten pharmakologisch wirksamen Steroiden bekannt sind. Die Verfügbarkeit der traditionellen Rohstoffe hat sich jedoch als begrenzt erwiesen. Aus diesem Grund ist die Entwicklung neuer Syntheseverfahren ausgehend von anderen, gut zugänglichen Steroidrohstoffen notwendig geworden ^{40,41}.

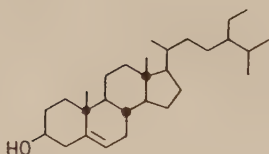
Abb. 12



24



47



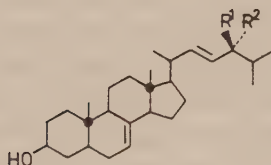
48

1.4 Ziele der vorliegenden Arbeit

Im Hinblick auf verstärkte Untersuchungen der biologischen Wirksamkeit von Ecdysteroiden, insbesondere im Zusammenhang mit Fragen der Hormon-Rezeptor-Wechselwirkung und mit dem Problem der Rezeptoranreicherung bzw. -isolierung wurden 1 und Seitenkettenanaloge von 1 als Zielmoleküle der vorliegenden Arbeit ausgewählt. Besondere Bedeu-

tung sollten dabei eine neuartige Seitenkettensynthese und die Wahl des geeigneten Steroidrohstoffes für 1 erlangen. Erstmals sollte ein Δ^7 -Steroid wie Spinasterol (49) oder Chondrillasterol (50, Abb. 13), das aus einer Algenproduktion in größerer Menge zur Verfügung steht ⁴², in ecdyson-analog funktionalisierte Steroidgrundkörper umgewandelt werden (Abb. 13).

Abb. 13



	R ¹	R ²
49	Et	H
50	H	Et

2 Allgemeiner Teil

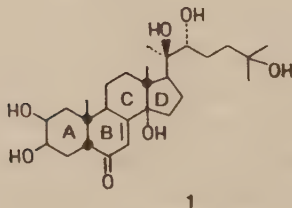
2.1 Synthesepplan

2.1.1 Allgemeiner Synthesepplan

An den bisher publizierten Synthesen, die zu 1 oder 2 führten, ist erkennbar, daß zum Aufbau des gewünschten Steroidgerüsts zahlreiche Transformationen an Hydroxylgruppen bzw. deren Derivaten erforderlich sind. Die drei in der Seitenkette von 1 vorhandenen Alkoholfunktionen würden sich dabei vermutlich störend auswirken. Zudem konnten *Wiechert et al.*⁴³ zeigen, daß bei der C-5-Isomerisierung der Verbindung 10 (Abb. 5) die Konfiguration an C-14 verändert bzw. auch die Doppelbindung in die 8,14-Position verschoben wird. Deshalb erscheint es sinnvoll, die 14 α -OH-Gruppe in einem relativ frühen Stadium einzuführen. Die a priori in der Reihenfolge beliebig vertauschbar erscheinenden Hauptabschnitte der Synthese sollten auf Grund der oben genannten Argumente in ihrem zeitlichen Ablauf wie folgt festgelegt werden (Abb. 14):

- 1.) Funktionalisierung in den Ringen B,C,D
- 2.) Einführung der Substituenten in Ring A sowie Isomerisierung an C-5
- 3.) Aufbau der Seitenkette

Abb. 14



2.1.2 Konzept zum Seitenketten-Aufbau (vgl. Punkt 3, S.18)

Prinzip einer konvergenten Synthese eines komplexen Zielmoleküls ist im Gegensatz zur linearen Führung der Aufbau aus Fragmenten ⁴⁴. Dadurch werden die zahlreichen Transformationen an einer schon weit aufgebauten Vorstufe während einer klassischen "Schritt für Schritt"-Synthese (divergent) mit den sich daraus ergebenden Ausbeuteverlusten vermieden.

Eine retrosynthetische Betrachtung der β -Ecdyson-Seitenkette (vgl. **1A** in Abb. 15, $R^1 = R^2 = CH_3$) legt nahe, eine Bindungsspaltung zwischen C-20 und C-22 vorzunehmen. Im Sinne einer konvergenten Synthese hatten wir uns zum Ziel gesetzt, das gesamte Kohlenstoffgerüst der Seitenketten von **1A** ($R^1 = R^2 = CH_3$) und von Verbindungen des Typs **1A** mit R^1 oder $R^2 \neq CH_3$ in einem Schritt aufzubauen. Ein Synthese-Äquivalent des Synthons **A** (Acylanionäquivalent) erschien hierfür besonders geeignet. Derartige Synthese-Äquivalente sind in Kap. 2.5.1 detailliert diskutiert.

Bei diesem Syntheseplan ergeben sich die folgenden stereochemischen Probleme ⁴⁶:

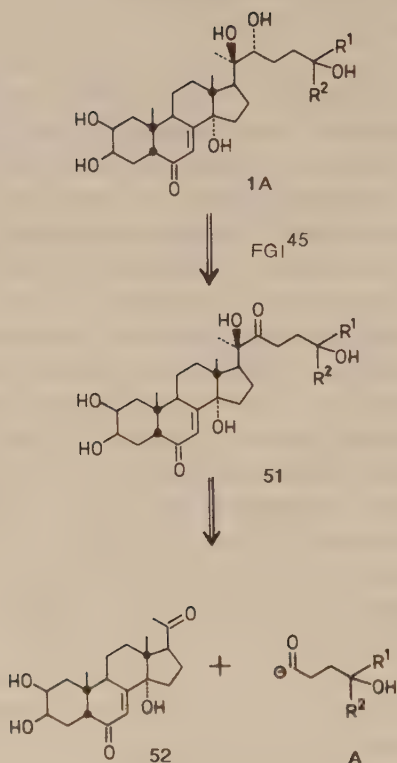
a) Erzeugung der (20R)-Konfiguration im Schritt



Die Reaktion von 20-Ketosteroiden mit Nucleophilen ist bereits gut untersucht ⁴⁷, der Aufbau der "richtigen" Konfiguration sollte deshalb keine Probleme bereiten.

b) Aufbau der gewünschten (22R)-Konfiguration im Schritt
51 $\longrightarrow$ 1A.

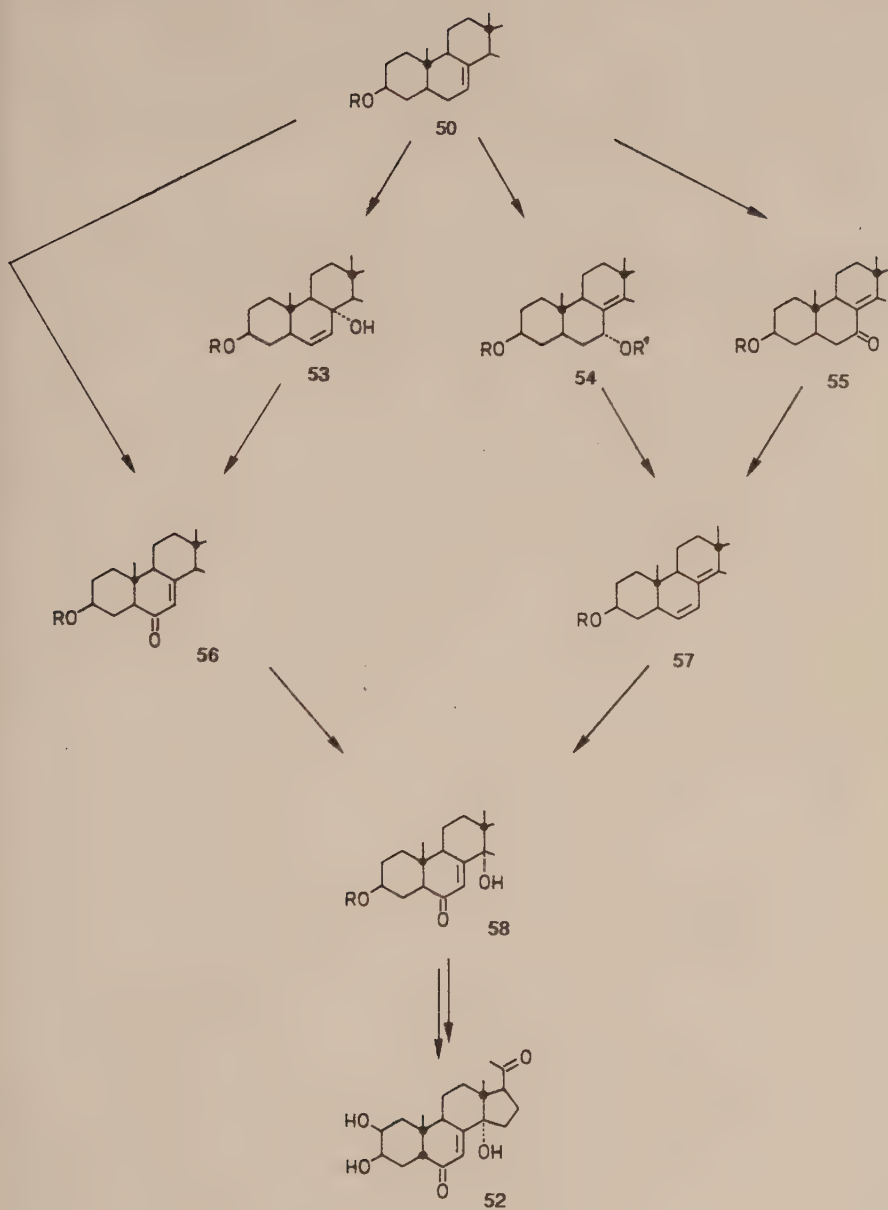
Zur stereoselektiven Reduktion des 22-Ketosteroids mußten noch geeignete Bedingungen gefunden werden (vgl. die Seitenkettensynthese von *Wiechert et al.*, Kap. 1.2.3).



2.1.3 Wichtige Zwischenstufen bei der Synthese des Steroidgerüsts von 1

(vgl. die Punkte 1 und 2 auf S.18)

Nahziel der Synthese von 1 aus einem Δ^7 -Steroid wie 50 war die Zwischenstufe 58 (Abb. 16). Sie schien - mit der direkten Oxidation von 50 zu 56 als Schlüsselreaktion - in nur zwei Schritten zugänglich zu sein. Das Enonsystem in 56



sollte aber auch durch oxidative Umlagerung des tertiären Allylkohols 53 (s.u.) erreicht werden. Des weiteren sollte versucht werden, entweder aus einem Allylkoholderivat 54 ($R = Ts, Ms$) oder über das Enon 55 das Dien 57 zu synthetisieren, dessen Umwandlung zu 58 bereits untersucht wurde⁴⁸. Zur Transformation von 58 zu 52 sind Verfahren bekannt (siehe Kap. 1.2.2).

Aus den vorgenannten Teilaspekten des Syntheseplans ergibt sich eine Einteilung der gesamten Arbeit in vier Hauptkomponenten (Abb. 17):

- 1.) Umwandlung eines Δ^7 -Steroides in 58
- 2.) Synthese von Poststeron (52)
- 3.) Herstellung von 1 aus 52 (Aufbau der Seitenkette)
- 4.) Aufbau analoger Seitenketten (wie in 59)

Abb. 17

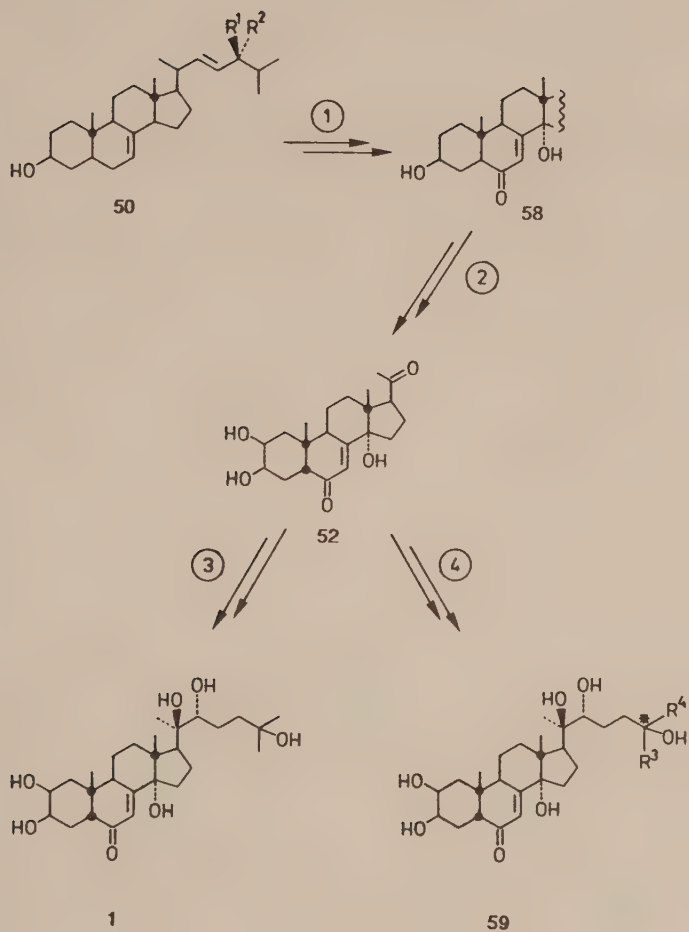
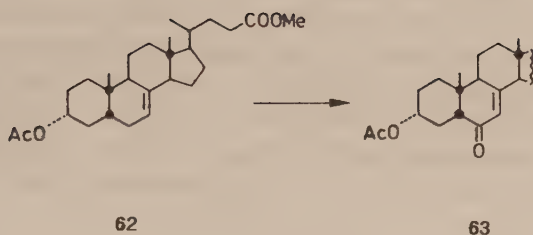
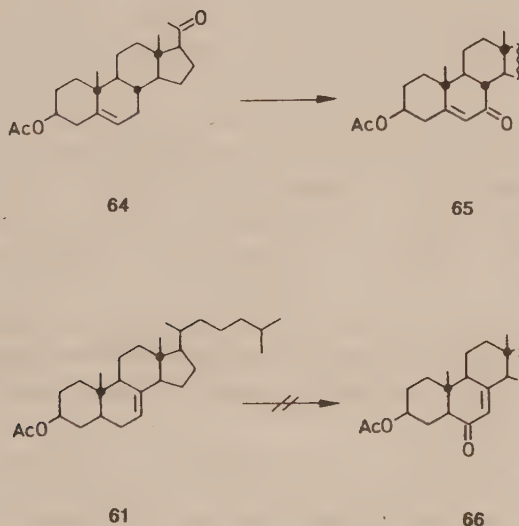


Abb. 19



Neben anderen üblichen Verfahren zur Überführung von Alkenen in die entsprechenden Enone (z.B. mit N-Bromsuccinimid⁵¹) erschien ein von *Pearson et al.* neu entwickeltes Verfahren⁵² vielversprechend. Verbindungen wie 64 konnten unter Verwendung von *tert.*-Butylhydroperoxid und Chromhexa-

Abb. 20



carbonyl (katalytisch) mit Ausbeuten von 98-100% zu den Enonen (wie 65) oxidiert werden (Abb. 20). Die Übertragung der Ergebnisse auf das Steroid 61 gelang indes nicht. Aus

dem komplexen Reaktionsgemisch der Umsetzung von 61 nach dem beschriebenen Verfahren ließ sich keine einheitliche Substanz isolieren. *Salmond et al.*⁵³ postulieren für die Allyloxidation von Δ^5 -Steroiden mit 3,5-Dimethylpyrazol-Chromtrioxid-Komplex den Angriff des Reagenzes an das axiale der Allylprotonen. Im hier diskutierten Fall (61), bei dem das axiale 6-H auf der β -Seite des Steroids steht, scheint der Angriff des Chromreagenzes durch 1.3-diaxiale Wechselwirkungen mit der 19-Methylgruppe stark gehindert zu sein.

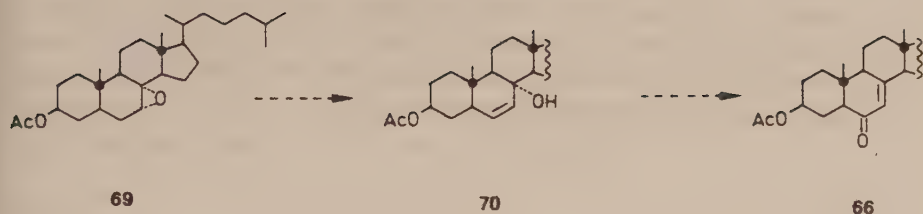
2.2.3 Basische Öffnung des Epoxids 69

Tertiäre Allylalkohole wie 67 liefern bei der Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat (PCC) ein (umgelagertes) Enon (wie 68, Abb. 21)⁵⁴.

Abb. 21



Der zur Darstellung von 66 notwendige tertiäre Allylalkohol 70 sollte aus dem Epoxid 69 zugänglich sein (Abb. 22).



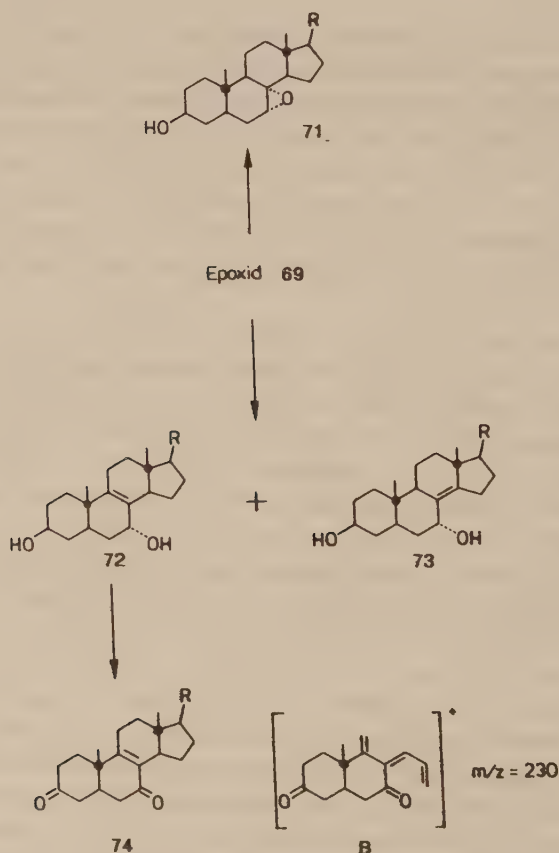
Eine mechanistische Betrachtung der mittlerweile zahlreichen Methoden zur Epoxidöffnung⁵⁵ ergibt, daß überwiegend kationische Zwischenstufen durchlaufen werden, die zu dem Allylalkohol mit der höher substituierten Doppelbindung führen (entspricht einer sauren Epoxidöffnung). Dies ist der Fall für die von *Mukaiyama* eingeführte Variante mit 9-Borabicyclononyltriflat⁵⁶ und ebenso für die Verfahren mit Phenylselenosilanen⁵⁷ oder mit Iodtrimethylsilan⁵⁸.

Zur Synthese eines Steroides mit Δ^6 -8 α -OH-Struktur (70) aus 69 sind deshalb basische Reaktionsbedingungen notwendig, In Frage kommen die von *Rickborn*⁵⁹ und *Apparu*⁶⁰ (Lithiumamide) und von *Yamamoto*⁶¹ (Dialkylaluminiumamide) angegebenen Verfahren; die Methode von *Yamamoto* ist für dreibis sechsgliedrige Ringe unbrauchbar. Unter den basischen Bedingungen sollte nun das acidere Proton (68-H in 69) abstrahiert werden und sich das Epoxid zum Allylalkohol mit der niedriger substituierten Doppelbindung öffnen.

Das Epoxid 69 erhielt man aus 61 durch Oxidation mit *m*-Chlorperbenzoesäure (MCPBA)⁶², der Angriff des Reagenzes erfolgt dabei nur von der Unterseite. Wurde 69 mit Lithiumdiethylamid oder Lithiumdiisopropylamid umgesetzt, so konnte auch unter drastischen Reaktionsbedingungen nur die Abspaltung der Acetylgruppe (Bildung von 71), jedoch keine Epoxidöffnung beobachtet werden. Durch die Verwendung von *n*-Butyllithium als Base ergab sich ein 1:1 Gemisch der

Allylalkohole 72 und 73. 73 wurde bereits von Fieser⁶³ beschrieben. Die Struktur von 72 wurde außer durch spektroskopische Methoden auch durch Oxidation (mit Pyridiniumdichromat) zu 74 bewiesen, das im Massenspektrum das für Steroide mit Δ^8 -7-Oxo-Struktur charakteristische Fragmentation B - entstanden durch Retro-Diels-Alder- und weitere Fragmentierung⁶⁴ - bei $m/z = 230$ aufweist (Abb. 23).

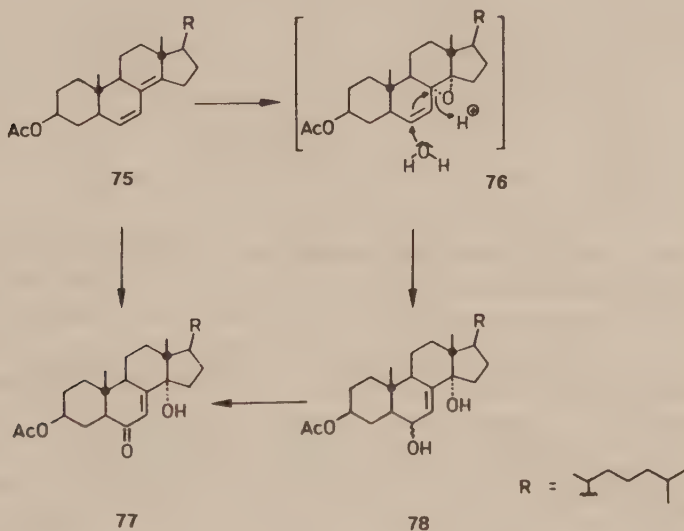
Abb. 23



2.2.4 Das Dien 75 als zentrale Synthesezwischenstufe

Wada konnte zeigen, daß das Dien 75 durch Oxidation mit MCPBA und anschließender wässrig saurer Behandlung des postulierten Zwischenproduktes 76 in das Endiol 78 umgewandelt werden kann ⁴⁸ (Abb. 24). Nachfolgende Allyloxidation mit Mangandioxid ergab dann das Enon 77 mit der gewünschten Funktionalisierung in den Ringen B, C und D.

Abb. 24

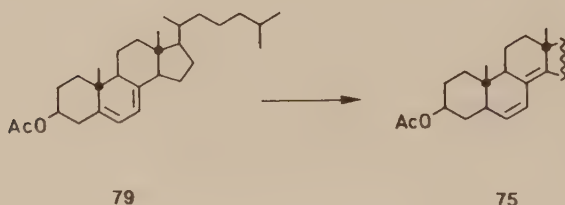


Die Reaktion zu 78 verlief allerdings mit geringer Ausbeute (34%). Hier sollten Verbesserungen möglich sein, insbesondere durch neu entwickelte Verfahren zur Öffnung von Allylepoxiden, wie zum Beispiel durch Verwendung von Palladium-(0)-Katalysatoren ⁶⁵. Andererseits könnten zur Oxidation von 75 elektrochemische Methoden ⁶⁶ oder das von Stork im Rahmen einer Prostaglandinsynthese entwickelte Cumolhydroperoxid-Verfahren ⁶⁷ herangezogen werden.

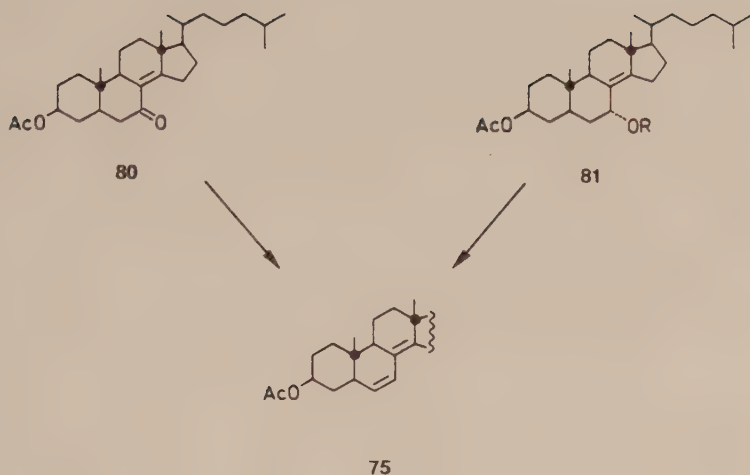
Die Synthese von 6,8(14)-Dienen wie 75 gelingt durch

Isomerisierung von 5,7-Dienen wie 79 (Abb. 25). Ein neues Isomerisierungsverfahren stammt von *Barton et al.*⁶⁸, die 79 mit Chromhexacarbonyl behandelten und 75 erhielten. Diese Methode konnte jedoch nicht reproduziert werden. Deshalb wurde auf ältere Arbeiten von *Laubach et al.* zurückgegriffen, die diese Reaktion mit Schwefeldioxid/Pyridin durchführten⁶⁹.

Abb. 25



Das im Synthesepan festgelegte Ausgangsmaterial mit einer Δ^7 -Doppelbindung machte jedoch die Suche nach alternativen Synthesemöglichkeiten für ein 6,8(14)-Dien notwendig. Als geeignete Vorstufe für ein Dien gilt ein α, β -ungesättigtes Keton wie 80, das durch die von *Ireland*⁷⁰ und *Shapiro*⁷¹ entwickelten Reduktionsverfahren 75 bilden sollte. Ein weiterer kurzer Weg zu 75, ausgehend von einer Δ^7 -Verbindung, wird durch die Eliminierung von geeigneten Allylkoholderivaten 81 (R = Ts, Ms,...) eröffnet (Abb. 26).

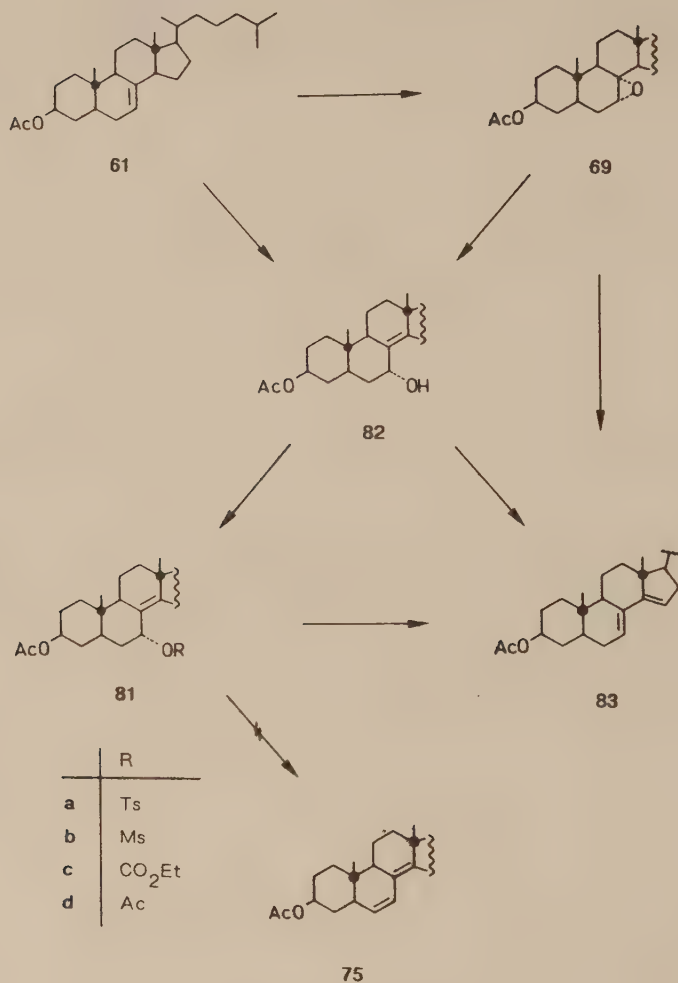


2.2.4.1 Synthese von 81 und Eliminierungsversuche

82 wurde durch Oxidation von 61 mit Selendioxid hergestellt⁶³, kann aber auch durch saure Öffnung des Epoxids 69 erhalten werden. Dazu genügt bereits milde Säureeinwirkung (*Fieser* rührte 61 in unbehandeltem Chloroform und isolierte 82⁶²). Stärker saure Bedingungen ergaben in allen Fällen das ungewünschte 7,14-Dien 83^{72,73}. Beste Ergebnisse wurden hier mit 0.01 N p-Toluolsulfonsäure in Dimethoxyethan erzielt (76% 82). Aus 82 sollte dann ein zur Eliminierung befähigtes Derivat (Tosylat 81a oder Mesylat 81b) hergestellt werden. Unter den üblichen Reaktionsbedingungen zur Darstellung von Tosylaten bzw. Mesylaten (Pyridin und entsprechendes Chlorid oder Dichlormethan, Triethylamin und entsprechendes Chlorid) entstand jedoch ausschließlich 83. Offensichtlich reichen die schwach basischen Bedingungen für die Eliminierungsreaktion des vermutlich intermediär gebil-

deten Tosylates bzw. Mesylates bereits aus. Die Bildung von 75 wurde in keinem Fall beobachtet (Abb. 27).

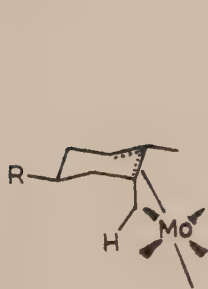
Abb. 27



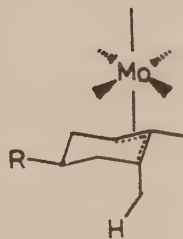
In jüngerer Zeit wurden einige neue Verfahren zur Eliminierung von Allylalkoholderivaten entwickelt, die durch Verwendung von Übergangsmetallkatalysatoren neutrale Reaktionsmedien ermöglichen. Sowohl *Trost* als auch *Tsuji* beschreiben die Eliminierung von Allylcarbonaten mit Triphenylphosphin-Palladium-(0)^{74,75,76} und *Trost* auch die Eliminierung von Allylacetaten mit Molybdänhexacarbonyl⁷⁷. Die Darstellung eines Allylcarbonates aus **82** gelang jedoch ebenfalls nicht; es wurde auch hier fast ausschließlich **83** isoliert. Nur das Allylacetat **81d** (hergestellt aus **82** mit Acetanhydrid und aus **61** durch Selendioxid-Oxidation in essigsaurer Lösung) war stabil und konnte isoliert werden, ergab jedoch - den *Trost*'schen Eliminierungsbedingungen unterworfen - auch nur das nicht brauchbare Dien **83**.

Trost beschreibt **84** und **85** als mögliche Zwischenstufen dieser Reaktion (Abb. 28) und vermutet anhand seiner Reaktionsergebnisse die Abstraktion eines zum Molybdän "syn"-ständigen Protons. In dem hier vorliegenden Fall, (Abb. 29), bei dem der Angriff des Molybdäns von der Oberseite durch 1,3-diaxiale Wechselwirkung mit den Methylgruppen wenig wahrscheinlich ist, kommen zur Abstraktion die α -Protonen an C-6 und C-15 in Frage. Dabei scheint die Abspaltung des 15α -Protons aus sterischen Gründen günstiger zu sein. Der Weg zu **75** über die Derivate **81** erwies sich somit als unbrauchbar.

Abb. 28



84



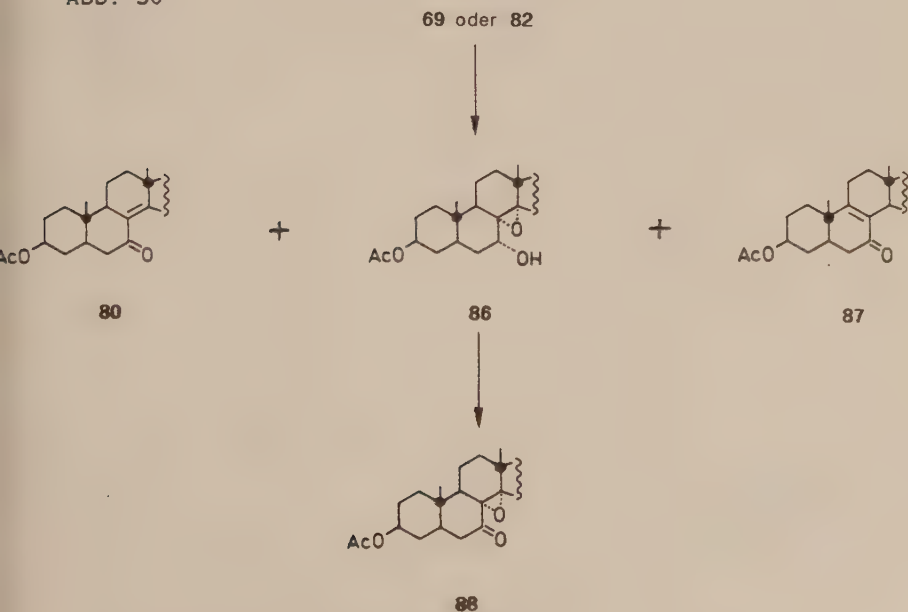
85



2.2.4.2 Synthese des Enons 80

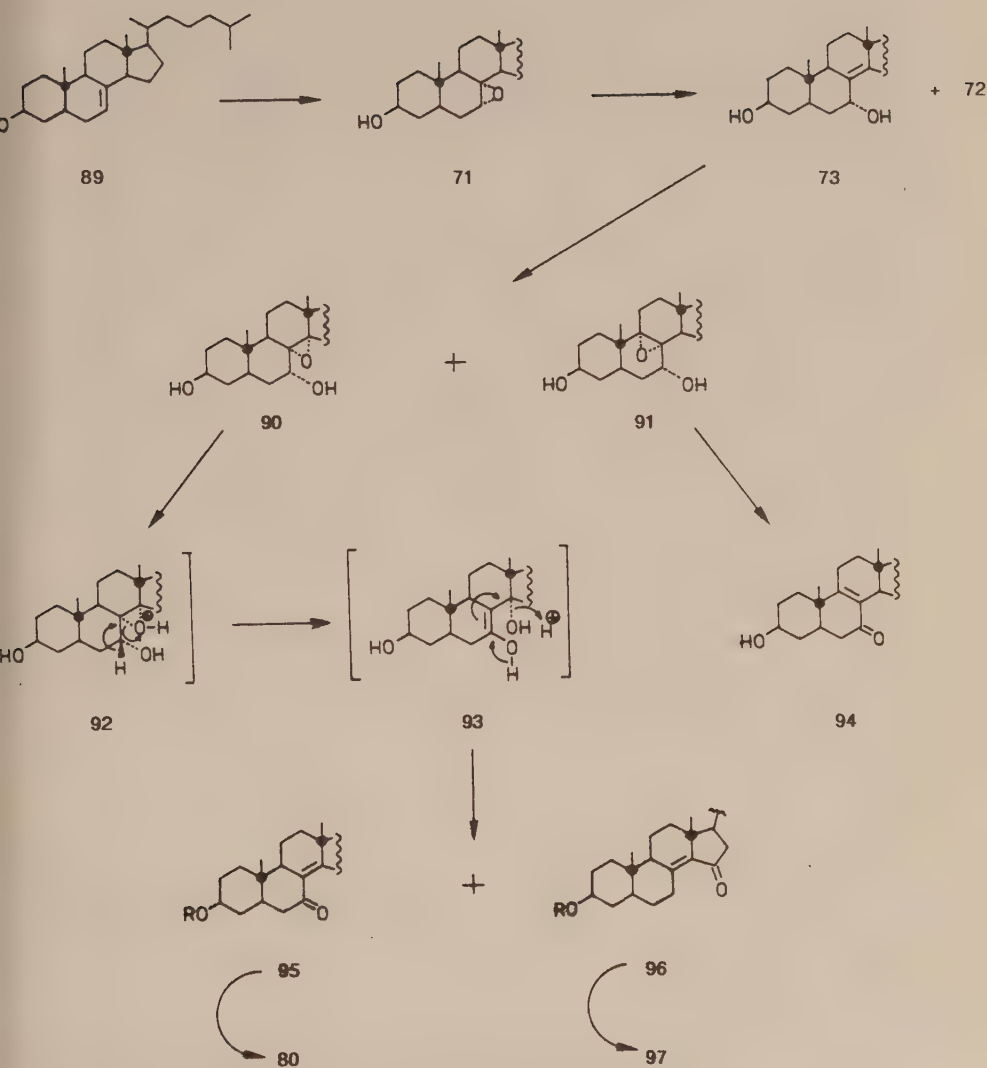
Zur Darstellung des Enons 80 erschien es sinnvoll, den einmal vorhandenen Allylkohol 82 zu oxidieren. Dabei konnten jedoch nur neutrale bis basische Reaktionsbedingungen Anwendung finden, anderenfalls wurde nur 83 erhalten. Mangandioxid und Bariummanganat⁷⁸ reagierten allerdings nicht mit 82. Nur mit dem für säureempfindliche Substrate entwickelten Pyridiniumdichromat⁷⁹ gelang die Oxidation von 82 zu 80 - mit der unbefriedigenden Ausbeute von 26%. Daneben entstanden 7% 87 und 51% 86 (Abb. 30). Das Epoxid 69 ergab unter diesen Oxidationsbedingungen die gleiche Produktverteilung wie 82. Die Isolierung von 86 bestätigte das bereits von Fieser postulierte Reaktionsverhalten⁶³, der bei der Oxidation von 82 mit Chromtrioxid als Endprodukt das Epoxyketon 88 isoliert und als Zwischenstufe 86 angenommen hatte. 88 entstand nach langer Reaktionszeit (150 Stunden) auch durch Oxidation von 86 mit Pyridiniumdichromat.

Abb. 30



Eine alternative Route zu 80 besteht in der Oxidation von 89 mit 2 Äquivalenten MCPBA^{80,81} und der sich anschließenden sauer katalysierten Epoxidöffnung und Dehydratisierung zu 95 (Abb. 31). Der Reaktionsweg zu 95 läßt sich wie folgt diskutieren: Das primär gebildete Epoxid 71 wird unter den sauren Reaktionsbedingungen zu 73 geöffnet, das von dem zweiten Äquivalent Persäure zu 90 oxidiert wird. Behandlung von 90 mit konzentrierter Salzsäure in Ethanol ergibt dann über die Zwischenstufen 92 und 93 das gewünschte Enon 95 (75% neben 7% 96). Diese Reaktionssequenz beginnt man sinnvollerweise mit der am Alkohol ungeschützten Verbindung 89 - die konzentrierte Salzsäure würde eine Schutzgruppe abspalten - und acetyliert dann im letzten Schritt die Enone zu 80 bzw. 97⁸³. Als Nebenprodukt bei der Persäureoxidation von 89 entstand aus 72 die Verbindung 91, die durch 1. Säure- und 2. Base-Einwirkung zu 94 abreagieren kann.

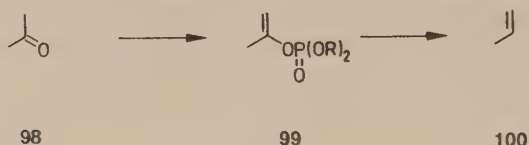
Abb. 31



2.2.4.3 Synthese eines 6,8(14)-Diens aus dem Enon 80

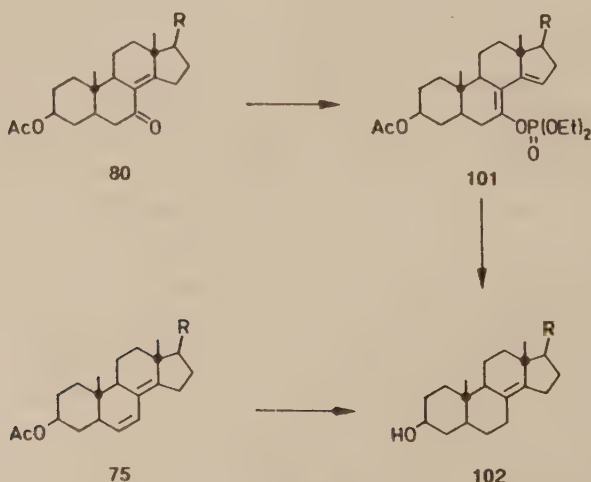
Gut untersuchte Reaktionen zur Umwandlung von Ketonen in Alkene stammen von *Ireland*⁶⁹ und *Shapiro*⁷⁰. Nach dem Enolphosphatverfahren von *Ireland* werden Ketone wie **98** in die entsprechenden Enolphosphate (wie **99**) übergeführt, die anschließend durch Reduktion mit Lithium in Ethylamin Alkene (wie **100**) bilden (Abb. 32). Beispiele für die analoge Reaktion von Enonen zu Dienen sind in der Literatur nicht bekannt.

Abb. 32



Nach Umsetzung von **80** mit LDA (-78°C - RT) und Abfangen des intermediär gebildeten Dienolations mit Diethylchlorphosphat konnte das thermodynamische Dienolphosphat **101** (sehr zersetzlich) isoliert werden (Abb. 33). Alle Versuche, ein kinetisches Dienolphosphat mit 6,8(14)-Diensystem her-

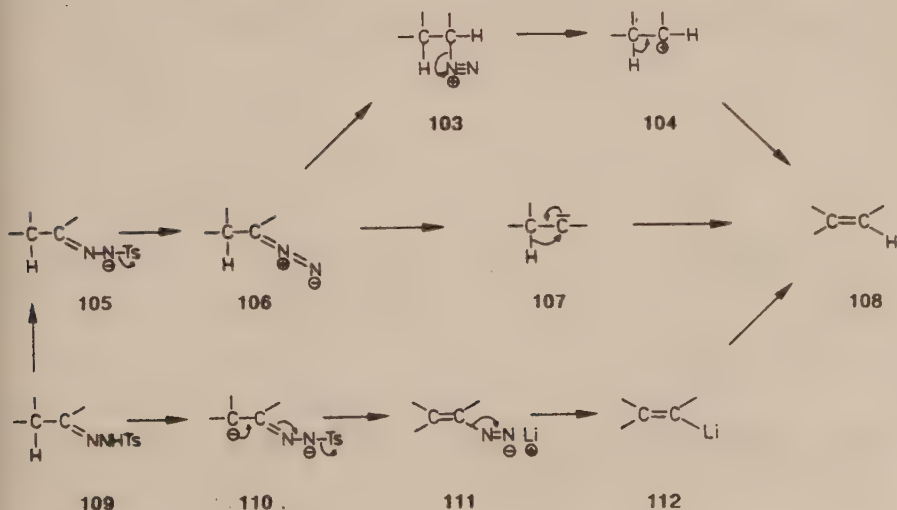
Abb. 33



zustellen, schlugen fehl. Zudem erwies sich das Diensystem unter den reduktiven Bedingungen zur Abspaltung des Phosphorsäurerestes als nicht stabil. Nach Reduktion von 101, aber auch nach direkter Reduktion des Reaktionsgemisches der Dienolphosphatbildung, wurde ausschließlich 102 erhalten. Auch das Dien 75 lieferte in diesem Reduktionssystem nur 102. Das Ireland-Verfahren ist somit für das hier gestellte Problem unbrauchbar.

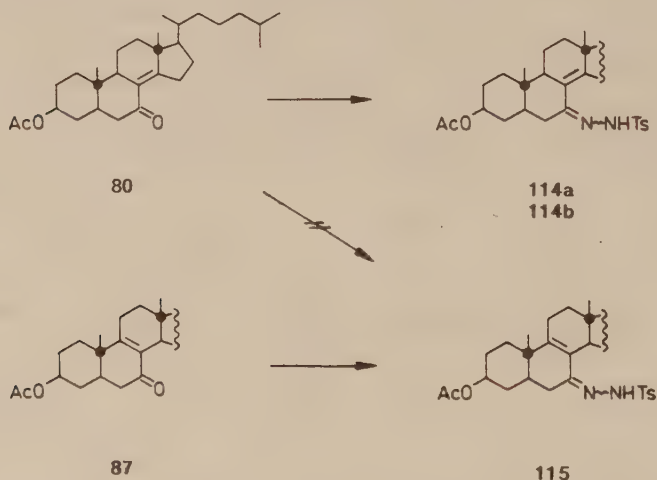
Die *Shapiro* oder *Bamford-Stevens*-Reaktion existiert mittlerweile in zahlreichen Varianten ^{70,83}. Gemeinsames Edukt ist dabei ein aus einem Keton gebildetes Tosylhydrazon (109, Abb. 34), das nach Bamford-Stevens mit Natrium über eine Carbenoid-Zwischenstufe ⁸⁴ (105, 106, 107, aprotisches Lösungsmittel) bzw. über einen Carbeniumion-Mechanismus (105, 106, 103, 104, protisches Lösungsmittel) und nach *Shapiro* mit zwei Äquivalenten einer lithiumorganischen Verbindung (Methylolithium, n-Butyllithium) über ein Dianionintermediat ⁸⁵ zum Alken 108 reduziert wird (110, 111, 112).

Abb. 34



Unerwartet verlief die Tosylhydrazonbildung aus 80, da zwei chromatographisch gut trennbare Substanzen isoliert wurden, die identische Massenspektren aufwiesen. Die erste Annahme, daß es sich um die unter den sauren Reaktionsbedingungen entstandenen Isomeren 114 und 115 handeln könnte, wurde durch das Fehlen eines charakteristischen Fragmentes aus dem massenspektroskopisch beobachtbaren Retro-Diels-Alder-Zerfall von 87 (und vermutlich seiner Derivate) in den Massenspektren der beiden vorliegenden Tosylhydrazone widerlegt. Endgültige Klarheit verschaffte die Darstellung von 115 aus 87 (Abb. 35). 115 zeigte spektroskopisch deutliche Unterschiede zu 114a und 114b. Charakteristisch für 115 ist die geringe chemische Verschiebung der CH_3 -18 Gruppe ($\delta = 0.52$ ppm) im ^1H -NMR-Spektrum^{86,87} (80 MHz, Deuterochloroform) sowie das Auftreten des genannten Retro-Diels-Alder-Fragmentes bei $m/z = 274$ im Massenspektrum von 115. Bei 114a und 114b muß es sich um Stereoisomere handeln. Die CD-Daten sind unterschiedlich, lassen aber keine Deutung zu.

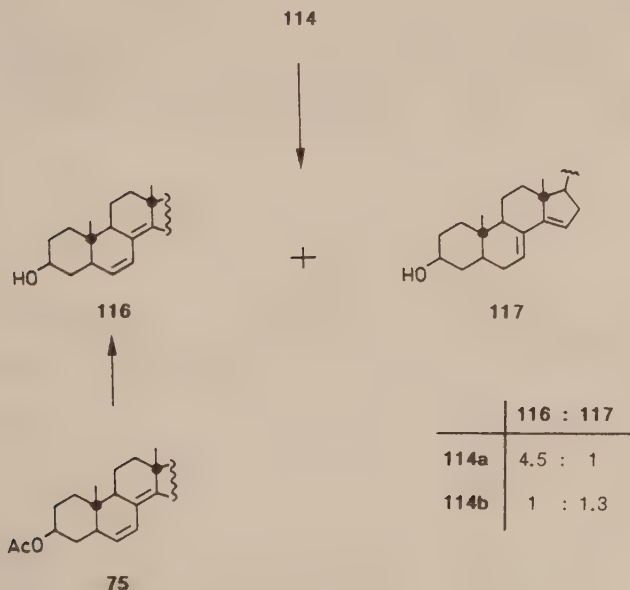
Abb. 35



⁸ Wegen der Zersetzlichkeit von 114a und 114b sind die CD-Spektren kritisch zu bewerten.

In der sich anschließenden Reduktion mit Methyllithium in Diethylether zeigten 114a und 114b unterschiedliches Verhalten. 114a (unpolare Verbindung) ergab nach 24 Stunden bei RT ein Gemisch aus 116 und 117, das sich nur mittels HPLC (analytisch) trennen ließ. Das Verhältnis 116 zu 117 (4.5:1) wurde aus der Integration der Signale der olefinischen Protonen im ^1H -NMR-Spektrum (80 MHz, Deuterochloroform) bestimmt. Diese liegen für 116 bei $\delta = 5.51$ und 5.76 ppm, für 117 bei $\delta = 5.28$ ppm (6-H) und 6.18 ppm (7-H) und somit weit genug getrennt, um zuverlässige Angaben aus der Integration zu gewinnen. 114b (polare Verbindung) konnte erst unter drastischeren Bedingungen (Methyllithium, Diethylether, 40°C , verschlossenes Injektionsgefäß) zur Reaktion gebracht werden und lieferte 116 und 117 im Verhältnis 1:1.3. Daß bei den Reduktionsbedingungen einmal gebildetes 116 durch Einwirken der Base zu 117 isomerisiert wird, wurde durch die Behandlung von 75 unter gleichen Bedingungen widerlegt: Es wurde ausschließlich 116 mit unverändertem Diensystem zurückgewonnen.

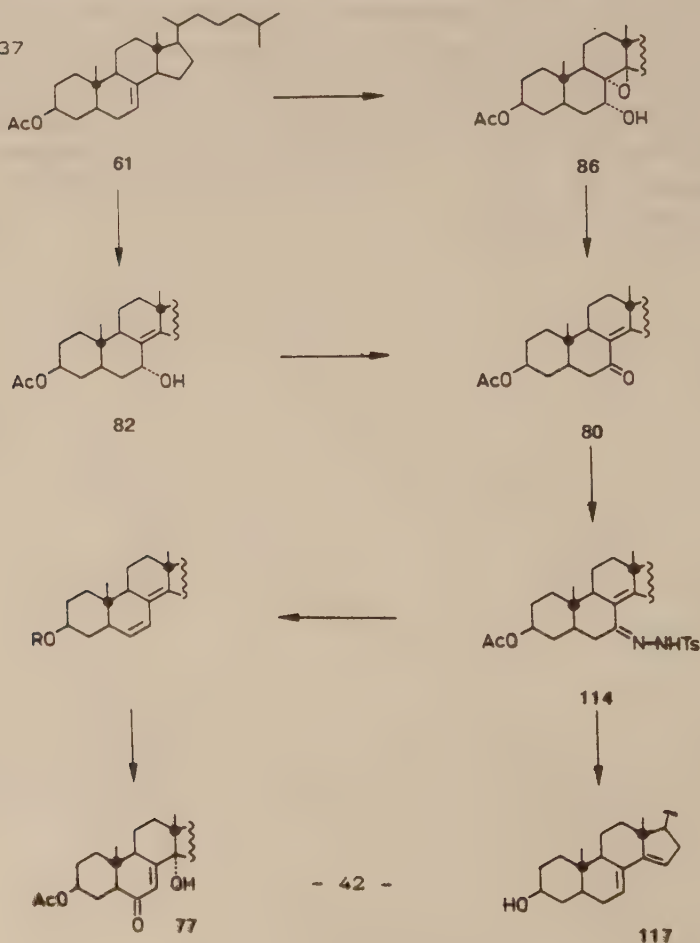
Abb. 36



2.2.5 Direkte Oxidation von 75 zu 77.

Die von Wada publizierten Ergebnisse der *m*-Chlorperbenzoesäureoxidation von 75 mit anschließender saurer Behandlung werden durch die Allyloxidation zu 77 auf eine Gesamtausbeute von 18% gedrückt. Die Suche nach alternativen Wegen zeitigte Erfolge in der Verwendung von MCPBA/Natriumdichromat in Essigsäure. Dadurch konnte 77 direkt aus 75 erhalten werden (Ausbeute 70%). In Abb. 37 ist der hier entwickelte Weg zu 77 ausgehend von 61 zusammenfassend dargestellt. Die Gesamtausbeute beträgt 13.5%; sie erhöht sich auf 18%, wenn man das aus der Reduktion von 114b erhaltene Dien 75, das ja ebenfalls 77 liefern kann, miteinbezieht.

Abb. 37

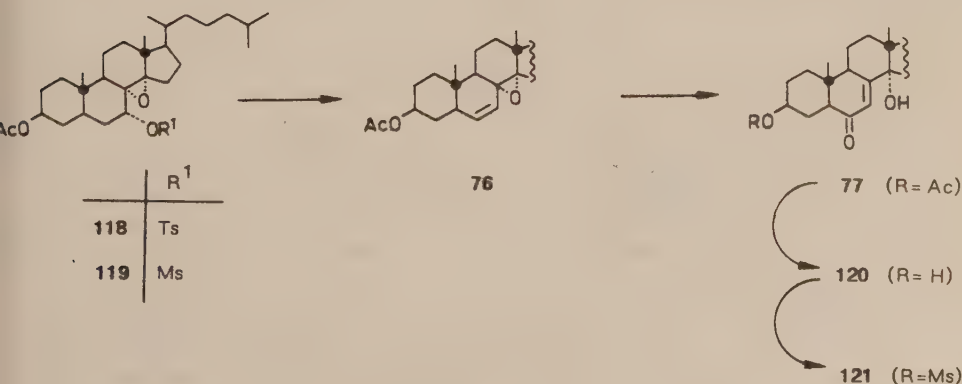


	R
116	H
75	Ac

2.2.6 Ein neuer Syntheseweg zu 77, Isolierung des Allylepoxids 76

Die schlechte Gesamtausbeute von 18% in dem zuvor geschilderten Weg ließ es sinnvoll erscheinen, nach alternativen Darstellungsmöglichkeiten für 77 zu suchen. Wegen der guten Oxidationsergebnisse bei 75 wurde die Synthese der von Wada postulierten Zwischenstufe 76 und ihre direkte Oxidation zu 77 in Betracht gezogen. Der aus 61 gut zugängliche Epoxyalkohol 86 muß zu diesem Zweck in ein zur Eliminierungsreaktion geeignetes Derivat übergeführt werden. Das aus 86 zunächst hergestellte Tosylat 118 ließ sich jedoch auch unter extremen Bedingungen (reines Diazabicyclononan, 80°C) nicht in 76 umwandeln. Auch das entsprechende Mesylat 119 reagierte unter diesen Bedingungen nur langsam, war jedoch nach 40 Stunden vollständig umgesetzt und lieferte 75% 76, das problemlos mit Natriumdichromat in Essigsäure zu 77 oxidiert werden konnte (85%). Wie nicht anders erwartet, zeigt 76 im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (80 MHz, Deuteriochloroform) das gleiche Kopplungsmuster für 6-H und 7-H wie die Verbindung 75. Der gesamte Reaktionsweg (Abb. 38) ergab 40% 77 bezogen auf eingesetztes 61 - zum Vergleich: Horn et al. (siehe Kap. 2.2.2) erhielten in zwei Reaktionsschritten 7% 63 aus 62.

Abb. 38

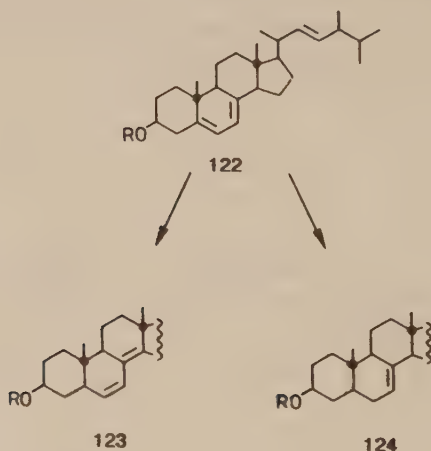


Um zu zeigen, daß Monomesylierung an der 3-Hydroxylgruppe von 77 möglich ist (zur späteren Einführung der 2-Doppelbindung in Ring A), wurde anschließend zu 120 hydrolysiert, das mit Methansulfonylchlorid problemlos 121 bildete

2.3 Synthese der Ecdysonvorstufe 132c

Zur Synthese von 8-Ecdyson aus einem Δ^7 -Steroid muß ein Rohstoff mit einer funktionalisierten Seitenkette eingesetzt werden, um den Abbau zum C-20-Keton zu ermöglichen. Stellvertretend für das im Syntheseplan genannte Chondrillasterol (50) wurde hier 5,6-Dihydroergosterol (124a, analog zu 61 durch Hydrierung von Ergosterol (122a) erhältlich) als Edukt verwendet. Das 6,8(14),22-Trien 123b wurde analog zu 75 durch Isomerisierung von 122b mit Schwefeldioxid/Pyridin hergestellt.

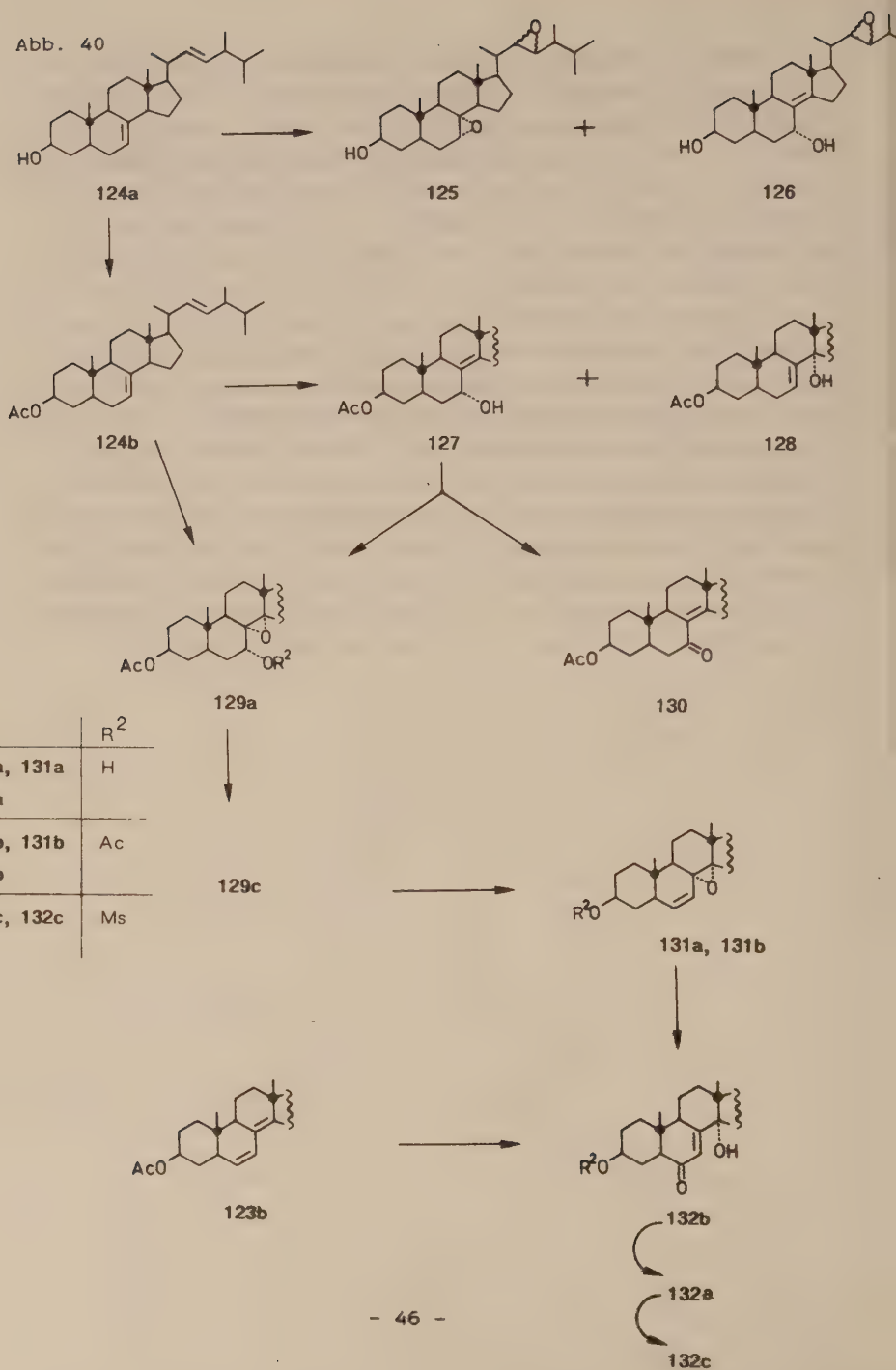
Abb. 39



	R
a	H
b	Ac

Oxidation von **124a** mit MCPBA unter gleichen Bedingungen wie bei **61** lieferte allerdings nur die auch in der Seitenkette oxidierten Verbindungen **125** und **126**. Wurde dagegen **124b** mit nur 1.5 Äquivalenten MCPBA bei tieferer Temperatur (-78°C) in Diethylether oxidiert, konnten 49% **129a** isoliert werden. Die Oxidation von **124b** mit Selendioxid erwies sich als wesentlich selektiver; es entstanden ausschließlich die Allylalkohole **127** und **128** (3:1). **128** lagert sich langsam in **127** um; **127** wurde, wie bei **69** beschrieben, mit Pyridiniumdichromat zu **129a** oxidiert (auch hier entstand als Nebenprodukt das Enon **130**). In den weiteren Umsetzungen wurde nun ganz analog zu Kap. 2.6 verfahren (Mesylierung zu **129c** und Eliminierung zu **131b** (Abb. 40) - bei zu langen Eliminierungszeiten entstand auch **131a**). Die nur zur dünnschichtchromatographischen Überprüfung durchgeführte Oxidation von **131b** mit Natriumdichromat lieferte nur ein Produkt, das einheitlich und identisch mit zuvor aus **123b** durch Oxidation mit MCPBA/Natriumdichromat hergestelltem **132b** war. Aus **132b** wurden **132a** (Hydrolyse) **132c** (Mesylierung) hergestellt.

Abb. 40

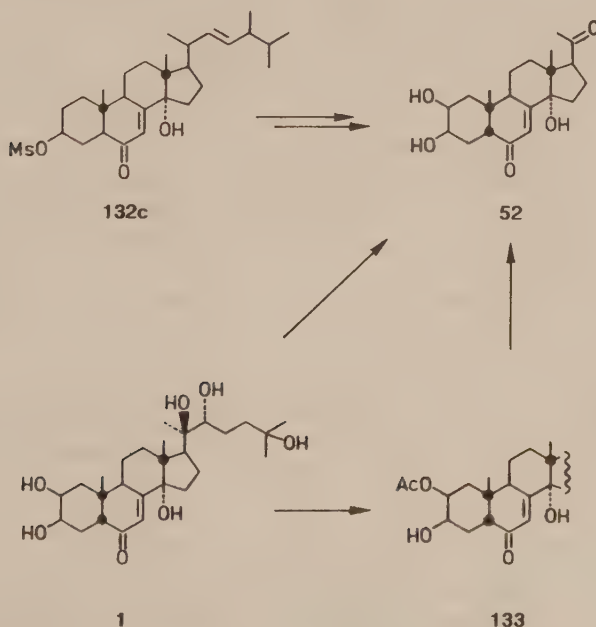


2.4 Synthese von Poststeron (52)

Der zweite Syntheseabschnitt dieser Arbeit, die Umwandlung von 132c zu 52, kann mit Standardverfahren erfolgen (vgl. auch Kap. 1.2). Da 52 ebenfalls aus käuflich erwerbbarem 1 direkt zugänglich ist, wurde darauf verzichtet, diese Verfahren nachzuarbeiten.

Galbraith und Mitarbeiter beschreiben die direkte Oxidation von 1 zu 52 mit Jones-Reagenz⁸⁸. Nakanishi et al. spalten die Seitenkette mit Natriummetaperjodat nach selektiver Acetylierung der 2-Hydroxylgruppe (133)⁸⁹ (Abb. 41). Hier wurde das weniger aufwendige und ergiebigere direkte Oxidationsverfahren benutzt. Durch geringfügige Modifizierung der Aufarbeitungsmethode konnte die Ausbeute an 52 auf 72% gesteigert werden (Lit.: 60%).

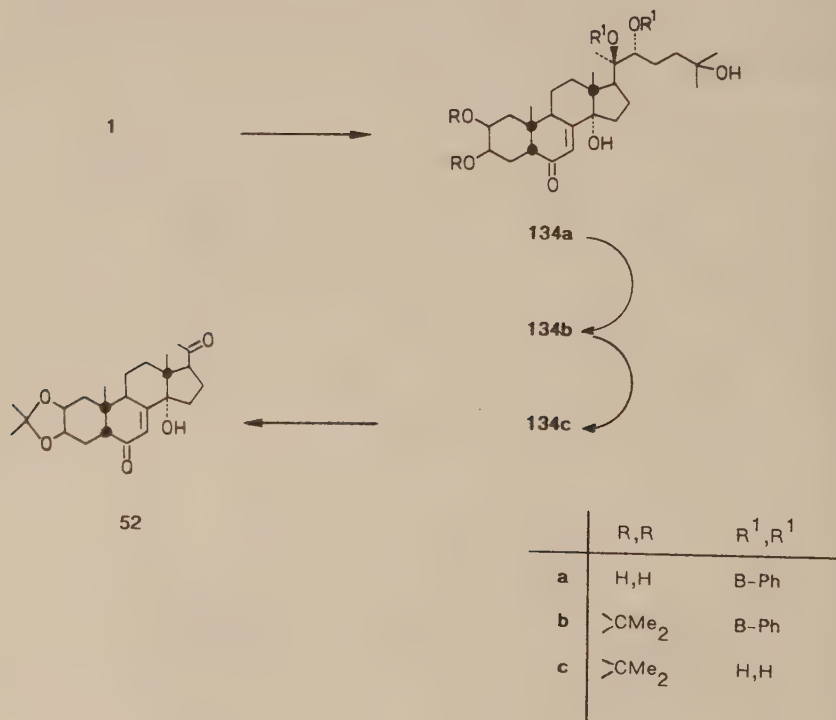
Abb. 41



Kurz vor Abschluß der Experimente, die dieser Arbeit zu-

grunde liegen, wurde von *Ourisson et al.* ein weiteres Verfahren zur Darstellung von 52 aus 1 publiziert ⁹⁰ (Abb. 42). Nach selektiver Blockierung der 20,22-Diolgruppe in 1 als ein Phenylboranat (134a) wurde die 2,3-Diolgruppe als Acetonid geschützt (134b). Abspaltung der Phenylboranatschutzgruppe zu 134c und Natriummetaperjodat-Oxidation ergaben 52c. Die nur wenig gesteigerte Ausbeute (74% 52c bezogen auf 1) läßt dieses Verfahren angesichts der vielen Reaktionsschritte jedoch als unzweckmäßig zur Darstellung von 52 erscheinen.

Abb. 42

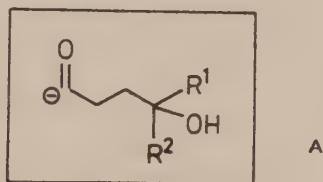


2.5 Ein neuer Weg vom Poststeron (52) zum β -Ecdyson (1)

2.5.1 Wahl eines Acylanionäquivalentes

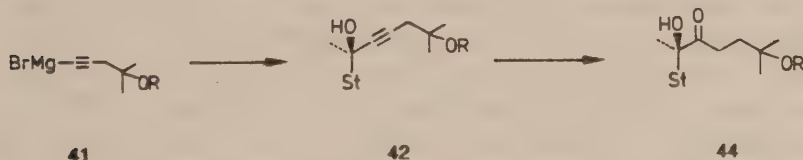
Gemäß der Forderung des Synthesepfades (vgl. Kap. 2.1.2), die Zahl der Reaktionsschritte mit wertvollem 52 möglichst gering zu halten, wurde ein Synthons gesucht, das als formales Acylanionäquivalent (A) bereits sämtliche C-Atome der Seitenkette enthält und problemlos mit einem Keton verknüpft werden kann. Die Anforderungen an A (Abb. 43) sind: 1.) gute Zugänglichkeit; 2.) hohe Variabilität in den Resten R^1 und R^2 .

Abb. 43



Bereits Wiechert *et al.* hatten in ihrer Seitenkettensynthese mit 41 (Abb. 44) ein Acylanionäquivalent benutzt, denn aus der Dreifachbindung bildete sich durch Hydratisierung das entsprechende Keton 44 (vgl. Kap. 1.3).

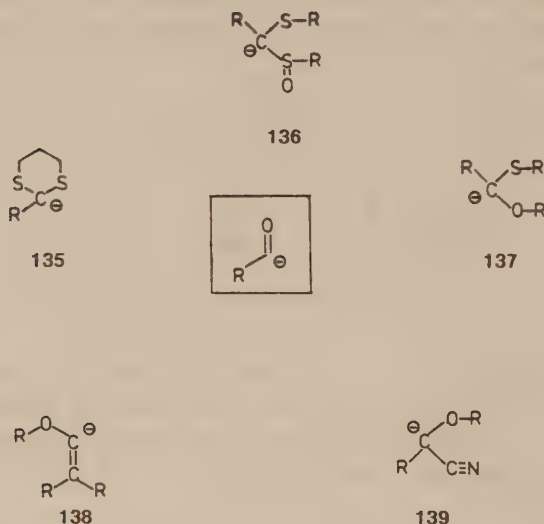
Abb. 44



In jüngerer Zeit wurden zahlreiche umgepolte Acylanionen entwickelt. Der Begriff "Umpolung" (Seebach⁹¹) beinhaltet die Umkehrung der normalen elektrophilen Reaktivität eines

Aldehyde in ein nucleophiles Reaktionsverhalten am Carbonylkohlenstoff. Die wichtigsten Vertreter dieser Klasse von Acylanionäquivalenten sind 135 (von Dithianen⁹² abgeleitet), 136 (von substituierten Alkyl-alkyl-thiomethyl-sulfoxiden abgeleitet⁹³), 137 (von Hemithioacetalen⁹⁴ abgeleitet), sowie 139 (von geschützten Cyanhydrinen⁹⁵ abgeleitet). Auch die von Schöllkopf und Baldwin^{96.97} untersuchten Synthese-Äquivalente wie 138 (von Enolethern abgeleitet) erfüllen die Anforderungen an ein solches Reagenz (Abb. 45).

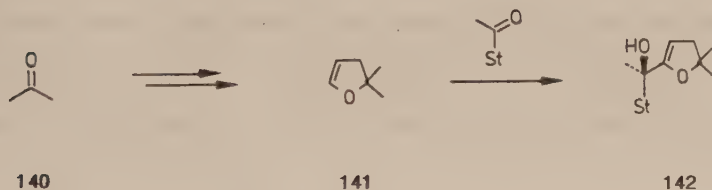
Abb. 45



Die Entscheidung zu Gunsten des Dihydrofuranderivates 141 (Enolether, Abb. 46) als Synthese-Äquivalent für A fiel nun leicht, da sich 141 auf ein Keton wie 140 zurückführen läßt und unterschiedlich substituierte Ketone die an C-5 disubstituierten Dihydrofurane liefern sollten. Zudem liegt in 141 die Alkoholgruppe am späteren C-25 des Steroides schon in geschützter Form vor; die Verwendung einer Schutzgruppe, deren Abspaltung die gesamte Reaktionssequenz nur verlängern würde, ist damit überflüssig. Als primäres Additionsprodukt

der Reaktion von metallisiertem 141 mit einem Keton würde sich 142 ergeben, das durch Oxymercurierung/Demercurierung in das gewünschte α -Hydroxyketon (wie 51) überführbar sein sollte.

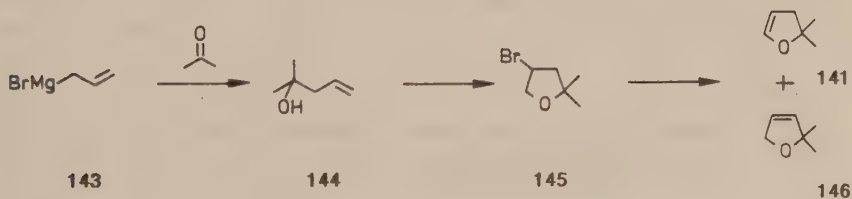
Abb. 46



2.5.2 Synthese von 141

Erste Versuche 141 über das bromierte Tetrahydrofuran 145 herzustellen, schlugen jedoch insofern fehl, als - im Widerspruch zu Literaturangaben⁹⁸ - durch Eliminierung immer ein destillativ nicht trennbares Gemisch der beiden Doppelbindungsisomeren 141 und 146 erhalten wurde (Abb. 47).

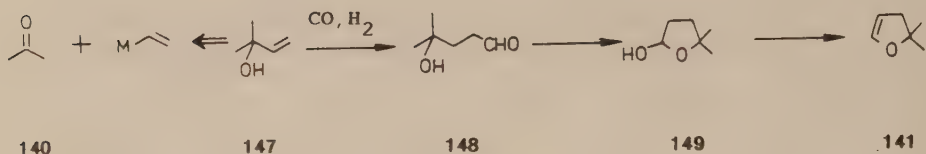
Abb. 47



Aussichtsreicher erschien dann ein alternatives Verfahren, nach dem 141 auch aus 147 - durch Hydroformylierung mit Carbonyl-bis(triphenylphosphin)-rhodium-(II)-chlorid als Katalysator, Ringschluß des intermediär gebildeten γ -Hydrox-

yaldehyds 148 und Dehydratisierung des so entstandenen Halbacetals 149 erhältlich ist ⁹⁹. Auch hier ist die Rückführung auf ein entsprechendes Keton ersichtlich (Abb. 48).

Abb. 48



Das in der Literatur angegebene Dehydratisierungsverfahren für 149 (Erhitzen mit Ammoniumnitrat bzw. mit Oxalsäure und Abdestillieren von 141) führte allerdings ebenso wie die Verwendung anderer organischer und anorganischer Säuren nur in unbefriedigender Ausbeute (maximal 18%, Lit.: 36%) zu 141. Eine deutliche Verbesserung wurde durch die thermische Dehydratisierung von 149 bei 280-320°C am neutralen Aluminiumoxidkontakt erzielt, die 60% 141 ergab. Die Verbindung 149 sollte als Halbacetal nach üblicher Auffassung im Gleichgewicht mit dem offenkettigen Aldehyd 148 vorliegen. ¹H-NMR-spektroskopisch (80 MHz, Deuteriochloroform) wurden jedoch keine Hinweise auf die Anwesenheit von 148 gefunden (Fehlen eines Aldehydprotonsignals).

2.5.3 Darstellung einer phenylsubstituierten β-Ecdysonseitenkette

Über die Anionbildung zu 141 analoger Heterocyclen existieren in der Literatur^{100,101,102} widersprüchliche Angaben. Um geeignete Bedingungen zur Metallierung von 141 zu finden und um die Reaktivität der gewünschten Lithiumverbindung zu

prüfen, wurde zunächst Benzaldehyd als reaktives Elektrophil eingesetzt. Es wurde gefunden, daß sich die Lithiumverbindung von 141 in Tetrahydrofuran problemlos durch Zugabe von tert.-Butyllithium oder n-Butyllithium in Gegenwart von Tetramethylethyldiamin bei -78°C und Erwärmen auf RT bildete.

Durch Metallierung mit n-Butyllithium/TMEDA und nachfolgender Umsetzung des Anions mit Benzaldehyd konnten 88% ($\pm$)-151 isoliert werden. ($\pm$)-151 ist sehr säureempfindlich und reagiert z.B. in ungereinigtem Deuteriochloroform schnell zu polaren Produkten.

Da ($\pm$)-151 in guter Ausbeute leicht zugänglich war, sollte der weitere Verlauf der Seitenkettensynthese an dieser Verbindung untersucht werden. Diese Reaktionssequenz ist auch unter dem biochemischen Gesichtspunkt interessant, mit Hilfe der in den folgenden Umwandlungen hergestellten Substanzen, die letztlich phenylsubstituierte Ecdysteroidseitenketten darstellen, Antikörper mit spezifischer Bindung nur für die Seitenkette zu gewinnen. Durch die Oxymercurierung von ($\pm$)-151 mit Quecksilberacetat und nachfolgende Demercurierung mit Natriumborhydrid wurde festgestellt, daß die Demercurierung erheblich schneller verläuft, als die Reduktion des gewünschten Keton durch das in der Reaktionslösung befindliche Reduktionsmittel. Es wurde ein Produktgemisch in 86proz. Ausbeute isoliert, das nach den NMR-Daten (80 MHz, Deuteriochloroform) aus dem Keton ($\pm$)-153 und seinen entsprechenden Halbacetalen($\pm$)-152 (zwei diastereomere Enantiomerenpaare) besteht. Entgegen der ursprünglichen Annahme liegt hier das Gleichgewicht zwischen ($\pm$)-152 und ($\pm$)-153 nicht ausschließlich auf der Seite von ($\pm$)-152.

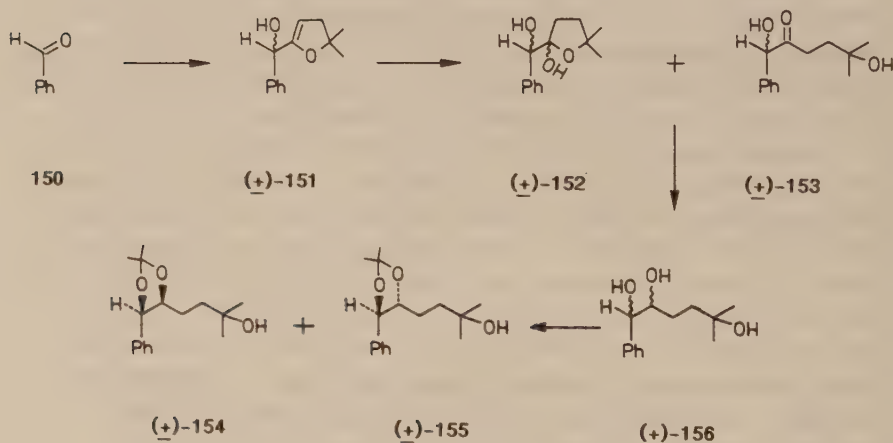
Das Produktgemisch aus ($\pm$)-152 und ($\pm$)-153 wurde der weiteren Reduktion mit Natriumborhydrid unterworfen und ergab die diastereomeren Triole ($\pm$)-156, die chromatographisch nicht zu trennen waren. Sie wurden dann in die

Acetonide (+)-154 und (+)-155 übergeführt, die rein erhalten und charakterisiert wurden. Die relative Konfiguration dieser beiden diastereomeren Verbindungen (Enantiomerenpaare) wurde nicht untersucht.*

Bemerkenswert war die Dublettaufspaltung der Signale der Acetonid-Methylgruppen im ^1H -NMR-Spektrum (80 MHz, Deuteriochloroform) der unpolaren Verbindung (+)-154. Durch ein Doppelresonanzexperiment konnte gezeigt werden, daß es sich um eine ^4J -Kopplung von 0.6 Hz zwischen den Protonen der beiden Acetonid-Methylgruppen handelt, die durch die typische W-Anordnung hervorgerufen wird.

Die gesamte Reaktionssequenz ist in Abb. 49 zusammengefaßt.

Abb. 49



* Die Zuordnung zu threo- und erythro-Form wurde willkürlich vorgenommen und ist möglicherweise zu vertauschen.

2.5.4 Modellversuche mit einem Steroid, Synthese von 161 und 162

Durch die Reaktion des Lithiumderivates von 141 mit Benzaldehyd war die Frage der Reaktivität als Nucleophil geklärt. Es fehlten noch Hinweise auf die Diastereoselektivität in der Reaktion von 141-Li mit einem 20-Ketosteroid. Dies sollte - gerade auch in Hinblick auf das anschließend zu untersuchende Reduktionsverhalten des erwarteten 22-Ketosteroids - ebenfalls in Modellversuchen geklärt werden, da 8-Ecdyson und damit auch Poststeron teuer sind.

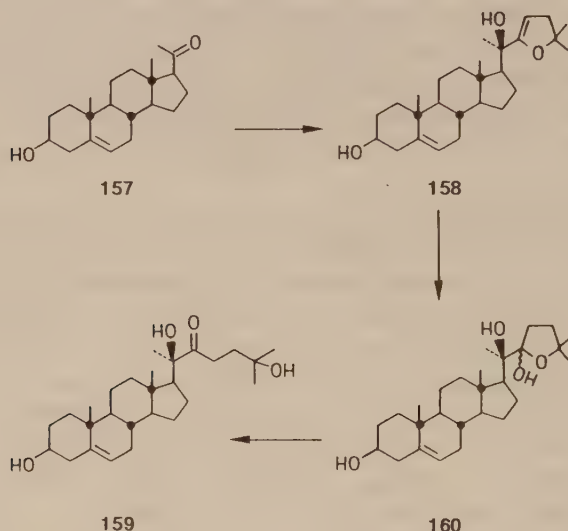
In früheren Versuchen ³⁴ wurde 11 α -Hydroxyprogesteron als Modellschubstanz für 52 verwendet, da beide zusätzlich zur 20-Oxogruppe ein α,β -ungesättigtes Keton enthalten und somit Aussagen über die Chemoselektivität bei der Umsetzung mit Nucleophilen gemacht werden konnten. Es wurde bei Reaktion mit Vinylolithium gefunden ³⁴, daß die 6-Oxofunktion in 52 erheblich reaktionsträger ist, als die 3-Oxogruppe in 11 α -Hydroxyprogesteron und als die 20-Oxogruppe. Ein analoges Verhalten konnte von 141-Li erwartet werden; Selektivitätsuntersuchungen wurden deshalb nicht durchgeführt. Zur Klärung der o.g. stereochemischen Fragen wurde Pregnenolon (157, Abb. 50) als Modellschubstanz für 52 gewählt. Auf den Schutz der Hydroxylgruppe in 157 wurde bewußt verzichtet, da auch 52 ohne weitere Veränderung eingesetzt werden sollte.

2.5.4.1 Darstellung von 159

Nach Umsetzung der Lithiumverbindung von 141 (Metallierung mit *tert.*-Butyllithium) mit 157 konnte die gewünschte Substanz 158 jedoch nie rein, sondern immer nur im Gemisch mit 159 erhalten werden (160 wurde nie beobachtet). Die Tendenz zur spontanen Wasseranlagerung und Ringöffnung, die auch schon bei (+)-151 beobachtet worden war, scheint bei

158 stärker ausgeprägt zu sein. Da es anschliessend gelang, die Additionsprodukte (90% bezogen auf umgesetztes 157) durch Behandeln mit verdünnter Salzsäure in Tetrahydrofuran nahezu quantitativ in 159 überzuführen, wurde auf die Isolierung von 158 verzichtet.

Abb. 50



Im β -Ecdyson (1) liegt in der Seitenkette (20R)-Konfiguration vor, die man auch beim Hauptprodukt der beschriebenen Reaktion nach der *Cram*-Regel¹⁰³ und zahlreichen vergleichbaren Umsetzungen von 20-Ketosteroiden mit Nucleophilen⁴⁰ erwartet. Durch einen Vergleich der ^1H -NMR-Daten von 159 (80 MHz, Deuteriochloroform) und analogen Verbindungen und aus der Kenntnis der relativ großen Differenz der chemischen Verschiebung (0.1-0.2 ppm) der 21-Methylgruppen in 20-isomeren 20-Hydroxysteroiden⁴⁷, kann für die Substanz 159, die hier ausschließlich gefunden wurde, die (20R)-Konfiguration als gesichert angesehen werden.

2.5.4.2 Reduktion von 159

Beispiele aus der Literatur zeigen, daß die Reduktion von 21-Hydroxy-22-ketosteroiden wie 159 überwiegend zum hier nicht gewünschten (22S)-Isomeren 161 (Abb. 51) führt (vgl. Tab. 1). Dieser Befund läßt sich durch eine Betrachtung nach *Cram* erklären, wobei das Vorliegen eines α -Hydroxyketons die Anwendung des cyclischen *Cram*-Modells notwendig macht ¹⁰³. In Abb. 52 ist gezeigt, daß das Kation eines komplexen Reduktionsmittels wie Natriumborhydrid durch Koordination mit dem Keto- und dem Alkoholsauerstoff eine Reaktivkonformation erzwingt, die nach Eintritt des Nucleophils (hier das Hydrid) aus der Richtung des kleinsten Substituenten zum (22S)-Isomeren (161) führt. Dieses Verhalten wurde auch in eigenen Experimenten gefunden; die Reduktion von 159 mit Natriumborhydrid (in Tetrahydrofuran/5proz. Natriumhydroxid-lösung) ergab 161 und 162 im Verhältnis 3:1.

Abb. 51

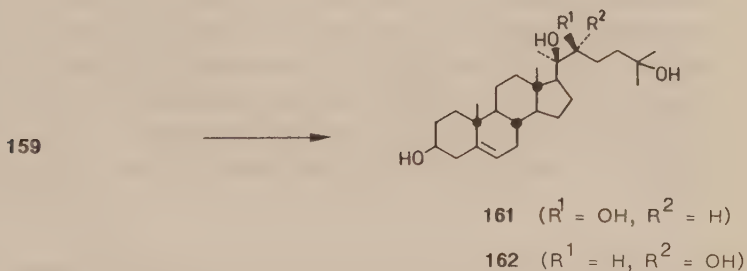
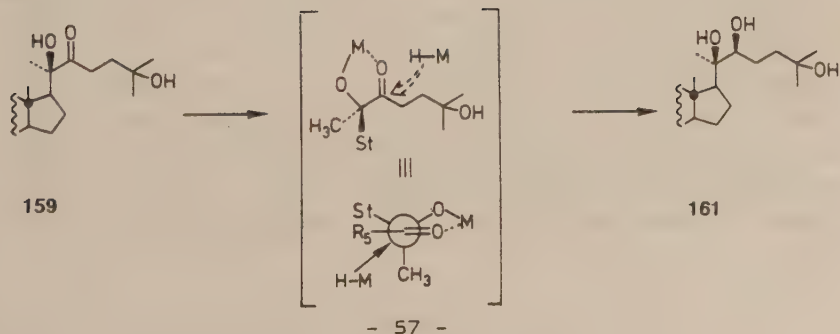


Abb. 52



Tab. 1

Keton	Reduktionssystem	22R:22S	Lit.
159	NaBH_4 , Methanol/THF	1:6	104
159	$\text{Na}/^i\text{Propanol}$, 75°C	1:2.8	104
159	$\text{LiAlH}(\text{}^t\text{BuO})_3$, 65°C	1:4	104
44	" , RT	1:19	105

Nach Katzenellenbogen¹⁰⁶ gehorcht jedoch die Reduktion acyclischer α -Ketole wie 159 mit Aluminiumhydriden nicht uneingeschränkt dem cyclischen Cram-Modell. Die Steroselektivität wird nicht allein durch die Chelatisierung und die sterische Kompression verursacht, sondern hängt zum Teil vom verwendeten Reduktionssystem ab (Substrat, Reagenz, Lösungsmittel). Alle weiteren hier eingesetzten Reduktionsmittel führten allerdings zu keiner Verbesserung des Reduktionsverhaltens von 159 (Diisobutylaluminiumhydrid, Natriumcyanoborhydrid, L-Selectrid, Lithiumtriethylborhydrid, Tab. im exp. Teil).

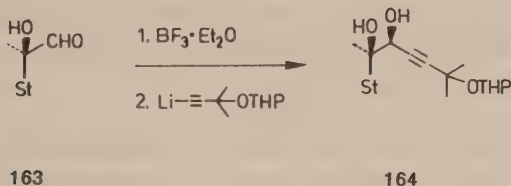
Um die Reduktion so zu steuern, daß überwiegend das gewünschte (22R)-Isomere 162 entsteht, müßte es gelingen, die Chelatisierung zu unterdrücken. Reetz diskutiert in einem Übersichtsartikel¹⁰⁷ die Möglichkeiten der asymmetrischen Induktion bei 1,2- und 1,3-Alkoxyketonen (chelat- und nicht-chelat-kontrollierte Reaktionen). Die Ergebnisse lassen jedoch die Aufstellung einer allgemeingültigen Regel nicht zu. Uns standen prinzipiell drei Möglichkeiten zur Unterdrückung der Chelatisierung zur Verfügung: 1.) Verwendung eines komplexen Reduktionsmittels, dessen Kation nicht zur

Chelatisierung befähigt ist, wie z.B. Tetrabutylammoniumborhydrid, 2.) Zusatz von Hilfsreagenzien, die die Chelatisierung verhindern und 3.) Einführung einer voluminösen Schutzgruppe am C-20-Alkohol.

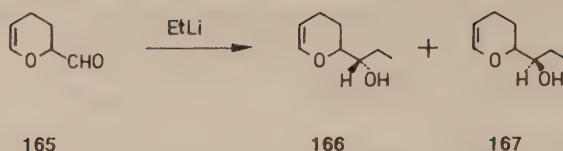
Reduktionsversuche an 159 mit Tetrabutylammoniumborhydrid ergaben jedoch keine Verbesserung, so daß auf die zweite Möglichkeit ausgewichen wurde.

Watt et al.¹⁰⁸ gelang in dem vergleichbaren System der Addition von Organometallverbindungen an den α -Hydroxyaldehyd 163 die vollständige Unterdrückung der Chelatkontrolle durch Zusatz von Bortrifluorid-etherat. Es wurde nur das nicht-chelat-kontrollierte (22S)-Produkt 164 erhalten (Abb. 53). Begründet wird dieses Reduktionsverhalten mit primärer Bildung eines "ate"-Komplexes zwischen Bortrifluorid und Alkohol.

Abb. 53



Die lithiumkomplexierende Wirkung von Hexymethylphosphorsäuretriamid (HMPT) oder Tetramethylethylen-diamin (TMEDA) wurde von Cohen et al.¹⁰⁹ erfolgreich zur Verhinderung der Chelatisierung bei der Addition von Ethyllithium an 165 eingesetzt (Abb. 54). Durch Zugabe von HMPT konnte der d.e. von 44% auf 75% gesteigert werden (das nicht-chelat-kontrollierte 167 wird bevorzugt gebildet; in Abb. 54 ist jeweils nur eins der Enantiomeren von 166 und 167 abgebildet, da die Autoren vermutlich 165 (keine Angaben!) als Racemat einsetzten).

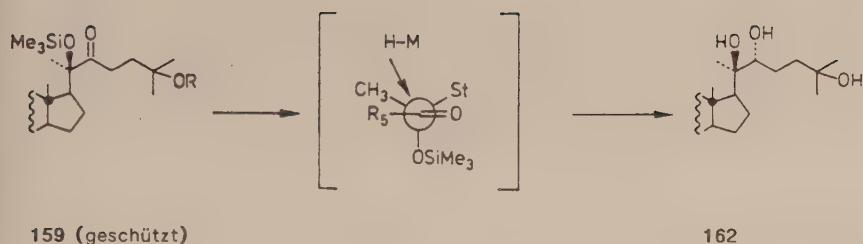


Yamamoto und Mitarbeiter¹¹⁰ berichten schließlich über die erfolgreiche Verwendung von Kronenethern zur Umkehrung der Diastereoselektivitäten bei der Addition von Cupraten sowie magnesium- und lithiumorganischen Verbindungen an α -chirale Aldehyde.

Alle drei genannten Methoden versagten jedoch bei dem hier gestellten Problem. In den nur dünnschichtchromatographisch untersuchten Reduktionen von 159 mit Lithium-tris-(tert.-butoxy)-aluminiumhydrid (168), bei denen jeweils Bortrifluoridetherat, HMPT bzw. TMEDA oder Kronenether zugesetzt wurden, konnte keine Veränderung in der Produktverteilung im Vergleich zur Reduktion ohne Zusätze beobachtet werden.

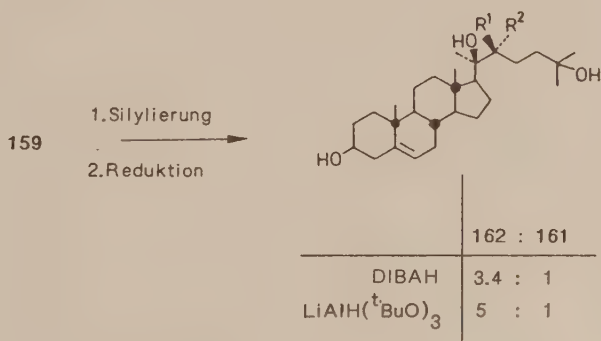
Somit blieb der Schutz der 20-Hydroxylgruppe in 159, wobei sich durch Diskussion des Cram-Modells und dessen Modifizierungen durch Anh¹¹¹ und Felkin¹¹² nun folgendes Bild ergibt. Die geschützte Hydroxylgruppe sollte in der in Abb. 55 gezeigten Newman-Projektion durch sterische und elektronische Effekte die Position des sperrigsten Substituenten einnehmen. Aus dieser Reaktivkonformation ergäbe sich das gewünschte (22R)-Produkt.

Abb. 55



Als Schutzgruppe für die 20-OH-Gruppe in 159 - und natürlich für die restlichen im Molekül befindlichen Hydroxyfunktionen - wurde die Trimethylsilylgruppe gewählt, die auch problemlos bei tertiären Alkoholen anwendbar und zudem schonend durch Fluoridionen abzuspalten ist. Durch Silylierung mit O,N-Bistrimethylsilylacetamid (BSA) in Dimethylformamid, Entfernen des Lösungsmittels und anschließende Reduktion des Reaktionsgemisches mit Diisobutylaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran konnten nun in der Tat die Isomeren 161 und 162 im Verhältnis 1:3.4 isoliert werden (über die Ausbeuten bestimmt, Abb. 56). Bei einem mit 168 analog reduzierten Ansatz wurde nach Aufarbeitung das Diastereomenverhältnis durch ^{13}C -NMR (100.63 MHz, Deuteriochloroform) zu 1:5 bestimmt.

Abb. 56



Zur Bestimmung der Konfiguration an C-22 bei 161 und 162 wurden die ^1H -NMR-Daten (80 MHz) herangezogen. Aus der Ecdysonreihe ³⁷ ist bekannt, daß in Deuteropyridin das Signal der 21-Methylgruppe des entsprechenden (22S)-Diols um 0.1 ppm zu tieferem Feld verschoben ist, als im Fall des (22R)-Isomeren. Dieses Verhalten wurde auch bei 162 (δ = 1.55) und 161 (δ = 1.66) beobachtet.

2.5.5 Synthese von 1

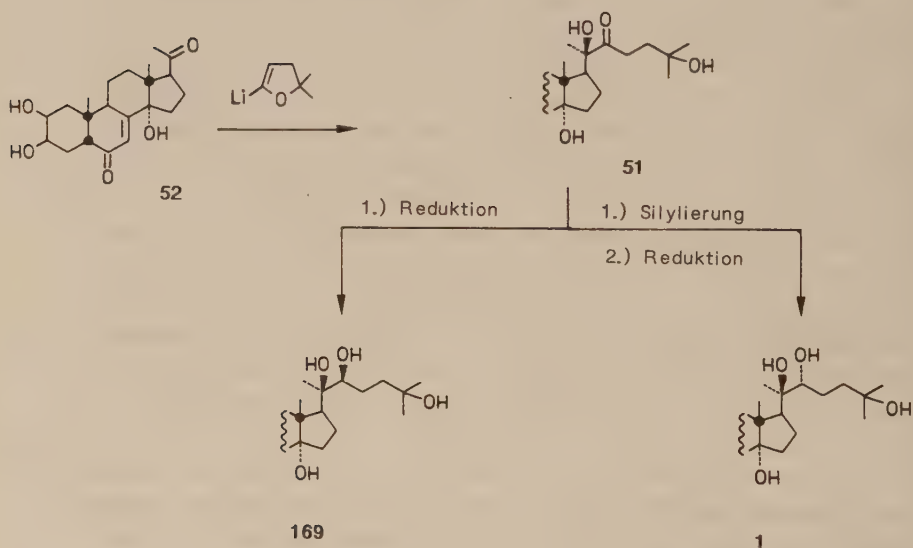
Die im Fall der Modellverbindungen gewonnenen Erfahrungen wurden ausgenutzt, indem das Reaktionsgemisch aus der Umsetzung von 52 mit metallisiertem 141 ebenfalls der Säurebehandlung unterzogen wurde. Es konnten 79% 51 isoliert werden (Ausbeute bezogen auf den 83proz. Umsatz von 52).

Bezüglich der Stereochemie der Reduktion von 51 gelten auch hier die in Kap. 2.5.4.2 angeführten Überlegungen. Ein Problem ergab sich jedoch aus der Chemoselektivität der Reduktionsmittel. Von Natriumborhydrid z.B. ist bekannt, daß auch die 6-Oxofunktion reduziert wird²⁶. Mit Diisobutylaluminiumhydrid, das bei 159 gute Ergebnisse lieferte, entstanden auch bei tiefer Temperatur in der nur dünnsschichtchromatographisch untersuchten Reaktion polare Produkte, bei denen vermutlich die 6-Oxogruppe reduziert worden war. Für Lithium-tris-(tert.-butoxy)-aluminiumhydrid (168) dagegen ist beschrieben, daß selektiv nur die 22-Oxofunktion reduziert wird³⁷. In eigenen Experimenten wurde bei einer Reaktionstemperatur von 0°C für 169 und 1 ein Diastereomenverhältnis von 16:1 gefunden (entspricht einem d.e. von 88%, durch HPLC bestimmt); die Gesamtausbeute betrug 90%.

Wie in der Modellreihe gelang auch bei 51 die Umkehrung der Diastereoselektivität durch eine der Reduktion vorgeschaltete Silylierung (Abb. 57). Schwierigkeiten bereiteten indes die experimentellen Bedingungen der Silylierung, da durch die zur Entfernung des hochsiedenden Dimethylformamids notwendigen Temperaturen von etwa 50°C zur teilweisen Zersetzung des Silylethers führten. Eine von Tamura¹¹³ eingeführte sehr schonende Silylierungsmethode, die Silylketenacetale benutzt, führte hier nicht zum Erfolg. Gute Ergebnisse wurden dagegen mit BSA in Dichlormethan erzielt. Nach Silylierung von 51 und anschließender Reduktion mit 168 konnte das Verhältnis von 169 zu 1 wie 8.5:1 bestimmt werden

(HPLC). Diese Versuche wurden nur im 1 mg -Maßstab durchgeführt, 1 wurde durch DC- und HPLC-Vergleich mit einer authentischen Probe identifiziert. Die Ausbeuten wurden durch HPLC mit Hilfe von p-Hydroxybenzoesäure als Standard zu 59% (1) und 7% (169) bestimmt ¹¹⁴. Mit anderen Chargen des Reduktionsmittels konnte dieser letztgenannte Versuch später nicht mehr reproduziert werden (vgl. Kap. 2.5.6).

Abb. 57



2.5.6 Erneute Untersuchung der Silylierung von 159 und 51 und der nachfolgenden Reduktion

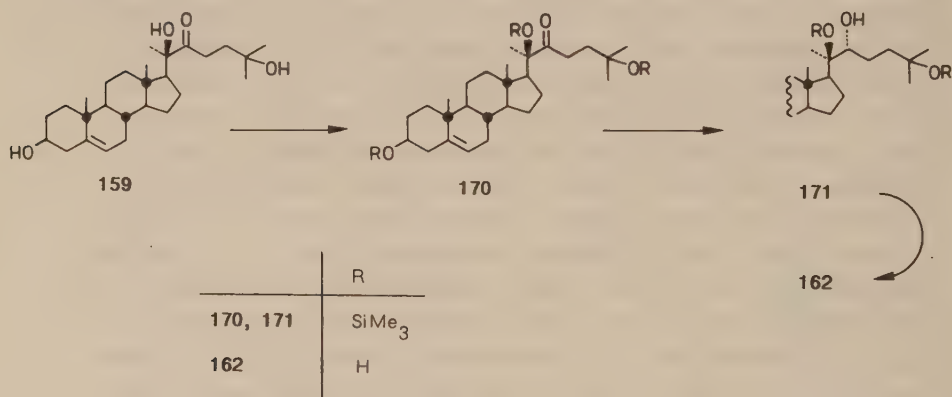
Im Rahmen der Darstellung seitenkettenhomologer Ecdysone (vgl. Kap. 2.6) wurde festgestellt, daß die Silylierung und Reduktion der 22-Ketone (mit anderen Charge von 168) nicht reproduzierbar war. In allen Fällen wurde nun überwiegend das (22S)-Isomere als Hauptprodukt gefunden. Aus diesem Grund mußten die Reaktionsbedingungen zur Darstellung von 162 bzw. 1 erneut überprüft werden.

Zur Untersuchung des ersten Reaktionsschritts in dieser Sequenz - der Silylierung - wurde als schnelle analytische Methode die IR-Spektroskopie herangezogen. Die Bande der C=O-Schwingung in α -Hydroxyketonen wird durch H-Brückenbindung zu kleineren Wellenzahlen verschoben¹¹⁵ ($1690-1700\text{cm}^{-1}$). Unterbindung der H-Brücke durch Schutz der Hydroxylgruppe sollte diese Bande wieder zu höheren Wellenzahlen verschieben. In den unter Feuchtigkeitsausschluß angefertigten IR-Spektren (Tetrachlormethan) von mit BSA silyliertem 159 erschien die Carbonylbande jedoch immer bei 1700 cm^{-1} . Daneben waren noch OH-Banden vorhanden. Eine vollständige Silylierung hatte somit nicht stattgefunden. Corey et al. beschreiben die glatte Silylierung von tertiären Alkoholen mit Silylestern der Trifluormethansulfonsäure¹¹⁶. Dieses Verfahren, mit dem Trimethylsilylester auf 159 angewendet, ergab das vollständig silylierte Produkt 170 (86%, Abb. 58). 170 war stabil genug, um spektroskopisch vollständig charakterisiert zu werden und zeigte im IR-Spektrum (Tetrachlormethan) keine OH-Banden mehr, aber wie erwartet die Carbonylschwingung bei 1715 cm^{-1} . 170 konnte unter Argon im Kühlschrank mehrere Wochen gelagert werden.

Die Reduktion des Silylethers 170 mit DIBAH ergab dann das bekannte und gewünschte Ergebnis mit dem (22R)-Isomeren 171 im Überschuß, die Abspaltung der Schutzgruppen zu 162

und 161 erfolgte mit Tetrabutylammoniumfluorid, anschließend wurde getrennt (wegen der geringen Menge an 161 konnte der d.e. nicht exakt über die Ausbeute bestimmt werden, dies geschah dann in der Ecdysonreihe durch HPLC). Versuche, 170 mit neuen Chargen von 168 zu reduzieren, blieben jedoch erfolglos - auch bei 40°C konnte kein Umsatz erzielt werden (168 wurde von mehreren Anbietern bezogen und auch mehrfach selbst hergestellt; die Reduktionsergebnisse waren immer identisch). Welche Spezies nach den früher durchgeführten Silylierungen von 159 mit BSA vorgelegen hat und wodurch die Reaktivität des früher verwendeten 168 verändert war, konnte nicht geklärt werden.

Abb. 58

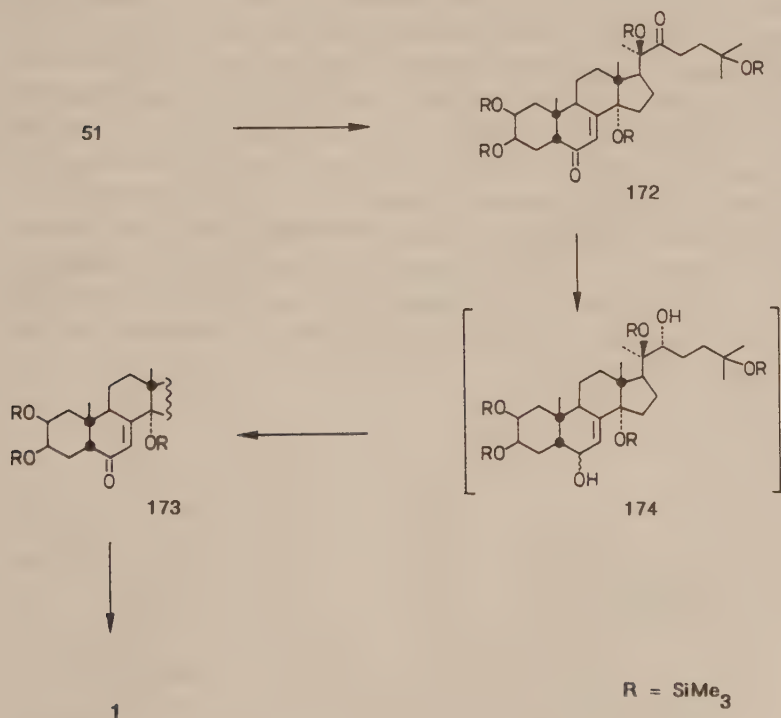


Die Reduktionsergebnisse aus der Modellreihe konnten nun nicht ohne weiteres auf 51 angewendet werden, da hier erneut als Problem die Chemoselektivität der Reduktion auftrat. In Vorversuchen wurde ermittelt, daß die 6-Oxogruppe in 51 z.B. auch mit Borantetrahydrofurankomplex, Borandimethylsulfidkomplex, Tetrabutylammoniumborhydrid und Lithiumborhydrid gleichzeitig mit der 22-Ketogruppe reduziert wird. Da somit kein geeignetes Reagenz zur selektiven Reduktion der 22-CO-

Gruppe gefunden werden konnte, mußte der Umweg über die Reduktion beider Ketogruppen und die anschließende Allyloxidation der entstandenen 6-Hydroxylgruppe beschriftet werden.

Silylierung von 51 mit Trimethylsilyltriflat ergab 172, ebenfalls vollständig charakterisiert; es folgte Reduktion mit DIBAH zu 174, das nicht isoliert, sondern gleich in Dichlormethan mit Mangandioxid zu 173 oxidiert wurde (Abb. 59). Nach Abspaltung der Silylgruppen mit Tetrabutylammoniumfluorid wurde ein Gemisch (80%) aus 169 und 1 erhalten, der d.e. wurde durch HPLC zu 95% bestimmt (entspricht einem Verhältnis von 1 zu 169 von 39:1).

Abb. 59



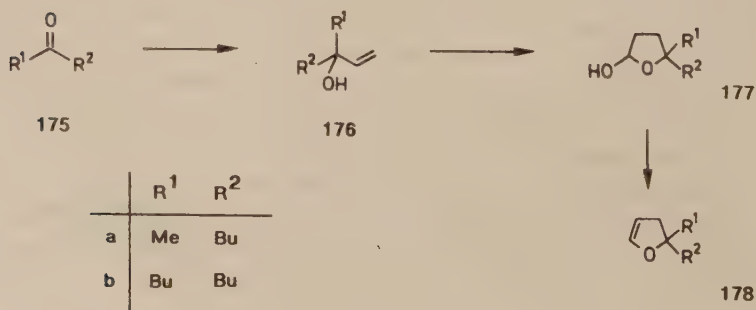
2.6 Darstellung von Ecdysteroiden mit homologer Seitenkette

Der Baustein 141 war ausgewählt worden, da er eine hohe Variabilität in den Resten R^1 und R^2 bietet. Dies war gefordert, um im Zusammenhang mit Fragen der Rezeptorisolierung den Einfluß verschiedener C-25-Substituenten an 1 auf die biochemische Wirksamkeit zu untersuchen.

2.6.1 Synthese der Dihydrofurane 178a und 178b

Die Darstellung von 178a und 178b erfolgte ganz analog zur Synthese von 141. Die Allylalkohole 176 wurden durch Reaktion der entsprechenden Ketone 175 mit Vinylmagnesiumbromid erhalten. Hydroformylierung (Bildung von 177) und nachfolgende thermische Dehydratisierung am Aluminiumoxidkontakt lieferten 178a und 178b (Abb. 60). Die Gesamtausbeuten betrugen 56% für 178b und 39% für 178a, jeweils bezogen auf das eingesetzte Keton. 178a fiel dabei als Racemat an, was bewußt in Kauf genommen wurde, da durch Verknüpfung mit einem C-20-Steroidketon C-25-Diastereomere entstehen würden. Diese ergäben - vorausgesetzt sie ließen sich trennen - durch die biochemische Untersuchung neue Erkenntnisse über den Einfluß weiterer Chiralitätszentren in Ecdysteroiden auf die Rezeptoraffinität.

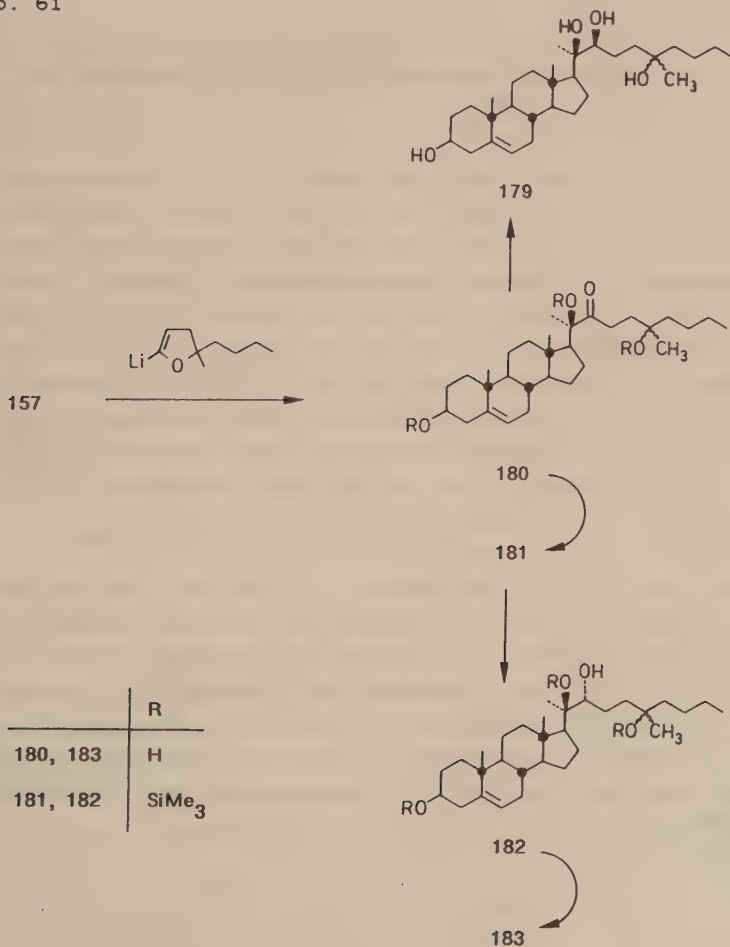
Abb. 60



2.6.2 Synthese von 179 und 183

Der in Kap. 2.5.4 ausgearbeiteten Reaktionssequenz folgend wurde nun zunächst 157 mit metalliertem 178a zu 180 umgesetzt. Alle Versuche, die C-25-Diastereomeren 180 chromatographisch zu trennen, schlugen fehl, es wurde dann mit dem Gemisch weitergearbeitet; durch ein $^1\text{H-NMR-Shift-Experiment}$ (80 MHz, Deuteriochloroform, Eu(fod)_3) wurde der Nachweis erbracht, daß es sich um ein 1:1 Gemisch handelte.

Abb. 61



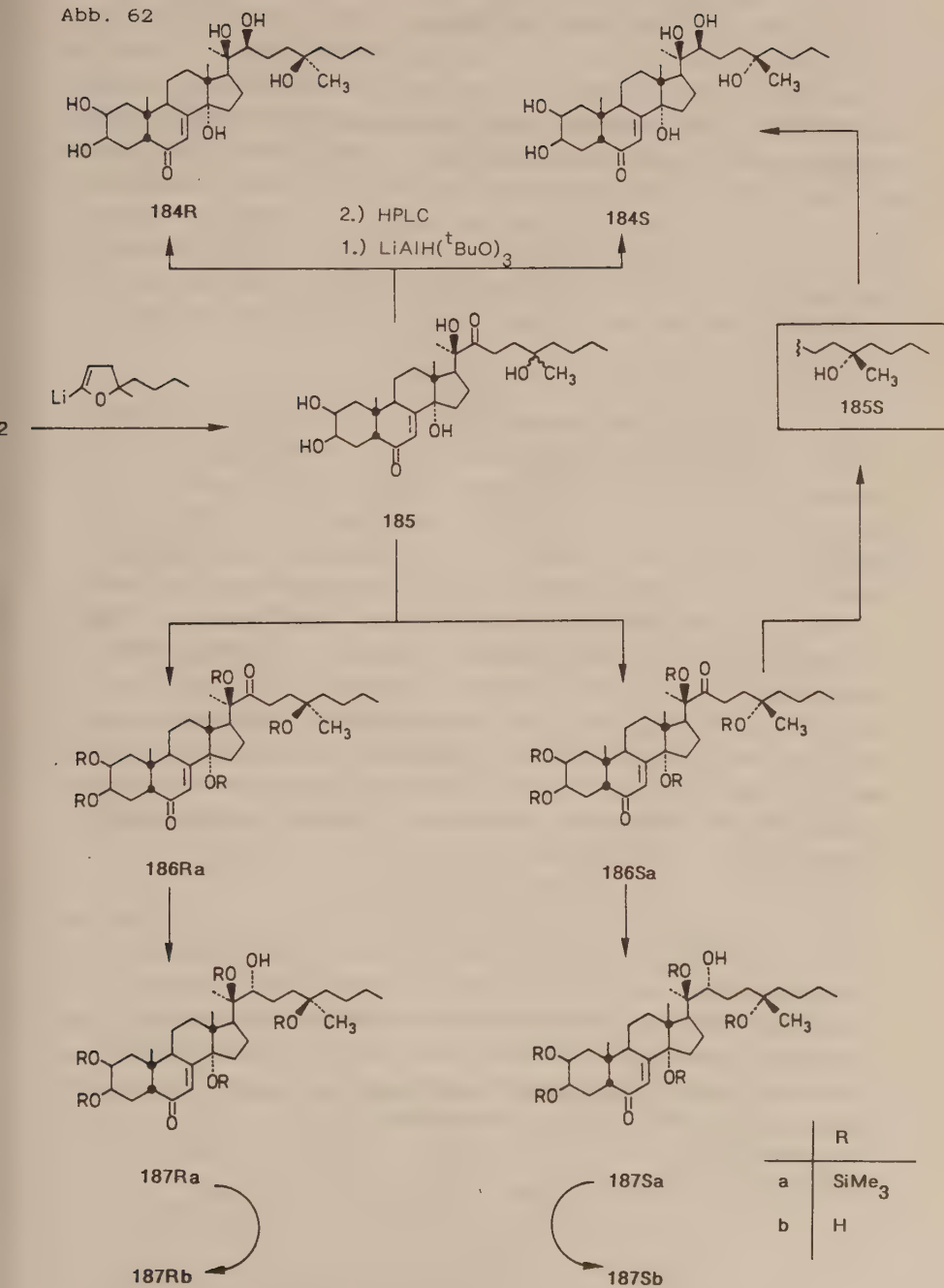
Direkte Reduktion von 180 mit DIBAH ergab als Hauptprodukt 179 neben wenig 183, die nicht getrennt wurden (der d.e. wurde hier nicht untersucht). Silylierung von 180 mit Trimethylsilyltriflat lieferte 181, das mit DIBAH zu 182 reduziert wurde. anschliessend wurden die Schutzgruppen wieder mit TBAF abgespalten (183, Abb. 61) Die Zuordnung von 179 und 183 zur (22S)- bzw. (22R)-Konfiguration erfolgte durch Vergleich der Signale der 21-Methylgruppen in den ^1H -NMR-Spektren (80 MHz, Deuteropyridin; $\delta = 1.68$ bei 179 bzw. $\delta = 1.52$ bei 183) mit denen von 161 und 162.

2.6.3 Synthese der seitenkettenhomologen Ecdysteroide 187Rb und 187Sb

Addition von 178a an 52 ergab das C-25-Diastereomerengemisch 185. Um diese Isomeren der biochemischen Wirksamkeitsprüfung einzeln zugänglich zu machen, wurden nun große Anstrengungen zu ihrer chromatographischen Trennung unternommen. Dies gelang jedoch mit keiner der in der HPLC üblicherweise verwendeten stationären Phasen (Si 100, RP-18. Diolphase, Nitrilphase). Auch dünnschichtchromatographische Bemühungen mit chiralen stationären Phasen schlugen fehl. Präparative HPLC-Trennung konnte dann allerdings bei den durch direkte Reduktion von 185 mit 168 erhaltenen (22S)-Verbindungen 184R und 184S erreicht werden (Abb. 62).

Dagegen gelang die Isomerentrennung nach Silylierung der Ketone 185 mit Trimethylsilyltriflat durch präparative HPLC. Reduktion der nun rein vorliegenden Verbindungen 186Ra und 186Sa und anschließende Oxidation mit Mangandioxid lieferte wie erwartet 187Ra und 187Sa (jeweils mit Spuren des entsprechenden (22S)-Isomeren). Nach Abspaltung der Silylgruppen wurde der d.e. zu 94% (entspricht einem Verhältnis von 187Rb zu 184R = 32:1) mittels HPLC bestimmt.

Abb. 62



2.6.3.1 Bestimmung der Konfigurationen an C-22 und C-25 in 184, 185, 186 und 187

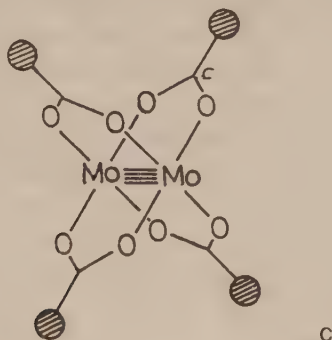
Von einer der in Abb. 62 gezeigten Verbindungen (hier willkürlich als 184S bezeichnet) konnte ein Einkristall für eine Röntgenstrukturanalyse erhalten werden. Mit Hilfe dieser Methode soll die Konfiguration an C-25 geklärt werden. Da aus 186Sa nach Silylgruppenabspaltung mit TBAF (Bildung von 185S) und anschließender Reduktion mit 168 das Produkt 184S erhalten wurde (vgl. Abb. 62), sind alle im Titel genannten Verbindungen bezüglich ihrer C-25-Konfiguration miteinander verknüpft. *

Zur Bestimmung der Konfiguration an C-22 in den Endprodukten 184 und 187 kann einerseits wie bei den Modellverbindungen die chemische Verschiebung der 21-Methylgruppen (400 MHz, Deuteropyridin, $\delta = 1.61$ bei 187Rb, $\delta = 1.61$ bei 187Sb, $\delta = 1.73$ bei 184R, $\delta = 1.73$ bei 184S) herangezogen werden. Andererseits bietet die CD-Spektroskopie im Fall vicinaler Diole die Möglichkeit, über die Spektren der Molybdänkomplexe dieser Diole die Konfigurationsbestimmung vorzunehmen¹¹⁷. Die Acetat-Liganden des Komplexes $[\text{Mo}_2(\text{O}_2\text{CCH}_3)_4]$ (C. Abb. 63) sind in Lösung kinetisch labil und tauschen mit bestimmten Nucleophilen leicht aus. Wenn die letzteren homochiral sind, dann sind die entsprechenden neugebildeten Komplexe optisch aktiv, und es können mehrere Cotton-Effekte gemessen werden.

* Zum Zeitpunkt der Niederschrift dieser Arbeit war die Röntgenstrukturanalyse bei Prof. Bleckmann (Universität Dortmund) noch nicht abgeschlossen. Die Konfiguration an C-25 bei 184R, 184S, 186R, 186S, 187R und 187S wurde deshalb zunächst willkürlich zugeordnet.

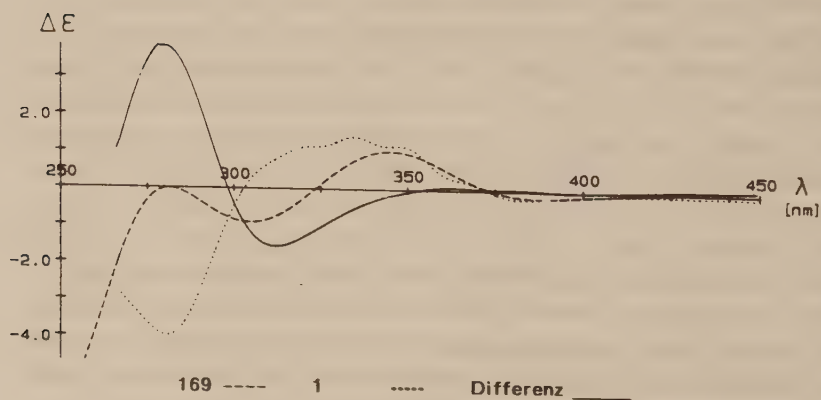
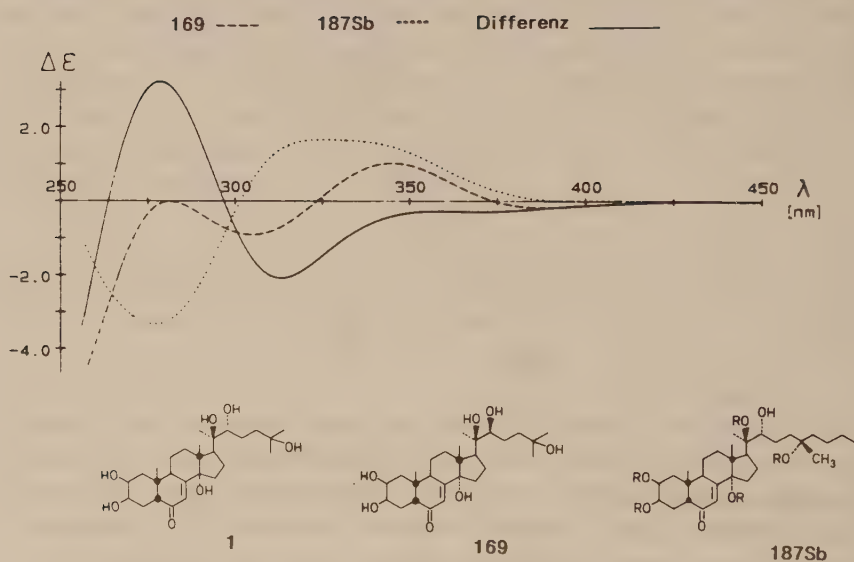
Diese Methode ist z.B. anwendbar bei Glykolen ¹¹⁷, Aminoalkoholen ¹¹⁸ oder Carbonsäuren ¹¹⁹ als chirale bidentate Liganden, aber auch bei Aminen ¹¹⁷ als chirale unidentate Liganden. Die chiroptischen Eigenschaften dieser Komplexe wurden in einer kürzlich erschienenen Übersicht zusammengefaßt ¹¹⁹.

Abb. 63



In unserem Fall wurde diese Methode benutzt, um durch Vergleich des Mo-Komplex-Spektrums der Verbindung 1 - deren Konfigurationen an C-20 und C-22 bekannt sind - mit dem Mo-Komplex-Spektrum von 187Rb, die Konfiguration an C-22 bei 187Rb zu bestimmen. Vermessen wurden die in situ hergestellten Molybdän-Komplexe von 1, 169 und 187Rb. Die Spektren der Komplexe von 1 und 187Rb (Abb. 64) stimmen in dem hier interessierenden Bereich von 300-400 nm weitgehend überein. Um Effekte, die durch das Enonsystem in Ring B und durch die Komplexbildung mit der Diol-Gruppe in Ring A hervorgerufen werden, zu eliminieren, wurden jeweils die Differenzspektren der Komplexe von 1 und 169 sowie 187Rb und 169 berechnet (die durchgezogenen Linien in Abb. 64). Die Differenzspektren stellen nun ausschließlich die Differenz der Effekte dar, die durch Komplexierung mit der Diolgruppe in der Seitenkette verursacht werden. Die völlige Übereinstimmung dieser Kurven läßt den sicheren Schluß zu, daß 1 und 187Rb gleiche Konfiguration an C-22 besitzen, d.h. daß 187Rb an C-22 (R)-konfiguriert ist. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit den ¹H-NMR-spektroskopischen Untersuchungen.

Abb. 64



2.7 Untersuchung der biochemischen Wirksamkeit

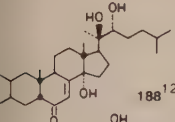
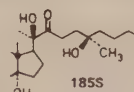
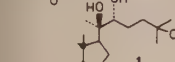
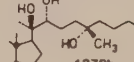
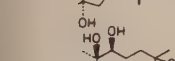
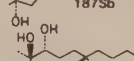
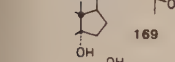
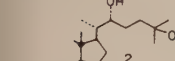
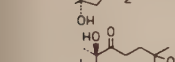
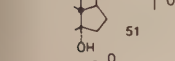
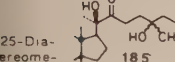
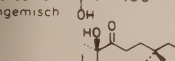
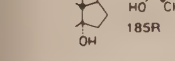
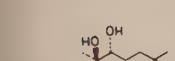
2.7.1 Untersuchungsmethoden und Ergebnisse *

Das Ausmaß der Wechselwirkung zwischen Steroidhormon und Rezeptor - die Rezeptoraffinität des Hormons - wird charakterisiert durch die Gleichgewichts-Dissoziationskonstante (K_D -Wert) des Hormon-Rezeptor-Komplexes. Je stärker die Bindung des Hormons an das Rezeptormolekül, umso kleiner ist dieser Wert. Zur Bestimmung des K_D -Wertes wird prinzipiell wie folgt vorgegangen: Ein an Rezeptor angereichertes Präparat wird mit einem radioaktiv markierten Liganden (hier 23,24-Tetra- ^3H - β -Ecdyson 34) mit bekanntem K_D -Wert versetzt, anschließend wird mit dem zu untersuchenden Steroid in steigender Konzentration kompetiert. Dabei tritt das nun zusätzlich vorhandene Molekül in Konkurrenz mit dem radioaktiv markierten Liganden und kann ihn - in Abhängigkeit von der Bindungsspezifität - aus dem Hormon-Rezeptor-Komplex verdrängen. Der K_D -Wert wird abgeleitet aus der Konzentration des zur Kompetition eingesetzten Steroids, bei der noch 50% des Hormon-Rezeptor-Komplexes mit radioaktiv markiertem Liganden vorhanden sind (gemessen durch Scintillationszähler). Zur K_D -Bestimmung in dieser Weise wurde cytoplasmatischer Extrakt aus Puppen und Kernextrakt aus maximal zwölf Stunden alten Embryonen von *Drosophila melanogaster* verwendet.

Die durch Ecdysterioide direkt beeinflusste Genaktivität in den polytänen Speicheldrüsen von *Drosophila melanogaster*,

* Alle hier diskutierten Untersuchungen wurden von Frau Dipl.Chem.M.Strangmann-Diekmann im Rahmen ihrer Diplomarbeit ¹²⁰ am Lehrstuhl für Biochemie der Ruhr-Universität Bochum (Prof.Dr.O.Pongs) durchgeführt.

die ihren Ausdruck in der Puffinduktion findet (vgl. Kap. 1.2), läßt sich ebenfalls zur Bestimmung der biologischen Aktivität heranziehen: Die durch Hormoninkubation hervorgerufene Puffaktivität wird durch Ausmessen der Puffgröße unter dem Lichtmikroskop und Vergleich mit einer nicht veränderten Referenzbande quantifiziert. Die daraus resultierenden Dosis-Wirkungskurven geben Aufschluß über den PI_{50} -Wert, der als halbmaximale Puffinduktion definiert ist. Der PI_{50} -Wert bezeichnet die Konzentration, bei der die "puffs" gerade die Hälfte ihrer maximalen Größe erreicht haben. Diese Werte lassen sich in fast allen Fällen sehr gut mit den K_D -Werten korrelieren. Tab. 2 faßt die Ergebnisse dieser Untersuchungen zusammen.

Substanz	K_D [mol/l]		PI_{50} [mol/l]	Substanz	K_D [mol/l]		PI_{50} [mol/l]
	c.E.	K.E.	Puffinduktion		c.E.	K.E.	Puffinduktion
 188 ¹²¹	$4 \cdot 10^{-9}$	=====	$5 \cdot 10^{-9}$	 185S	=====	=====	$3.3 \cdot 10^{-6}$
 1	$4 \cdot 10^{-7}$	=====	$3 \cdot 10^{-7}$	 187Sb	=====	=====	$5.5 \cdot 10^{-7}$
 169	-----	-----	-----	 187Rb	=====	=====	$5 \cdot 10^{-7}$
 2	$1.5 \cdot 10^{-5}$	=====	$2.5 \cdot 10^{-5}$				
 51	$8 \cdot 10^{-7}$	$8 \cdot 10^{-7}$	$8.5 \cdot 10^{-7}$				
 185	$4 \cdot 10^{-6}$	$4 \cdot 10^{-6}$	$4 \cdot 10^{-6}$				
 185R	=====	=====	$4 \cdot 10^{-6}$				
 189 ¹²²	$5 \cdot 10^{-6}$	$6 \cdot 10^{-6}$	$7 \cdot 10^{-6}$				
 190 ³⁴	-----	=====	-----				
 162	-----	=====	-----				
 77	-----	=====	-----				

Erklärung der Zeichen: ----- getestet, aber inaktiv

===== nicht getestet

c.E. = cytoplasmatischer Extrakt

K.E. = Kernextrakt

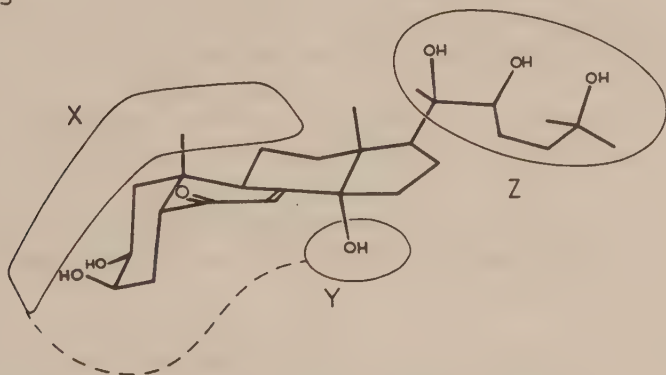
2.7.2 Diskussion der biochemischen Ergebnisse

Strukturelle Veränderungen des Steroidmoleküls sollten die Wechselwirkung Hormon-Rezeptor direkt beeinflussen und sich in einer kleineren oder größeren Bindungskonstante im Vergleich zu der des natürlichen Liganden (β -Ecdyson) dokumentieren. Daß dabei bereits minimale Veränderungen zur völligen Inaktivität führen können, zeigt das Beispiel des 22-Isomeren (169) des β -Ecdyson (1). Zur Bestimmung der essentiellen Struktureinheiten des Hormonmoleküls wurden sukzessiv veränderte Analoga im Wirksamkeitstest untersucht; dies ist mit einer Vielzahl von Verbindungen geschehen. Horn faßte die Ergebnisse in einer kürzlich erschienenen Publikation zusammen¹²³. Folgende Aussagen wurden über die Anwesenheit bestimmter Partialstrukturen als notwendige Bedingung der biologischen Aktivität (in vivo) gemacht:

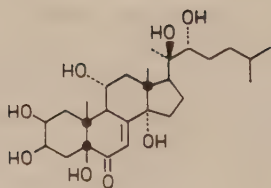
- die Ringe A und B müssen cis verknüpft sein,
- das Fehlen der 3-Hydroxylgruppe senkt die Aktivität deutlich stärker, als die Abwesenheit der 2-Hydroxylgruppe,
- das Δ^7 -6-Oxo-Strukturelement ist essentiell,
- die vollständige Steroidseitenkette muß vorhanden sein (C_{27} -Grundkörper),
- der Einfluß der Hydroxylgruppen der Seitenkette auf die Aktivität nimmt in der Reihenfolge 22>20>25 ab,
- die 14α -OH-Gruppe ist nicht essentiell, ihr Fehlen führt jedoch häufig zu einer Senkung der Aktivität.

Aus den genannten Teilaspekten wurden Modellvorstellungen über die bindungsaktiven Bereiche von Ecdysteroiden entwickelt, die in Abb. 65 dargestellt sind (vgl. *Horn et al.*). Offensichtlich existieren drei (X, Y, Z) dieser zur Bindung an den Rezeptor notwendigen Stellen. Substitutionsexperimente in Ring A legen zudem Bindungswechselwirkungen auf der β -Seite des Steroides nahe. Bei der Diskussion dieser Ergebnisse muß berücksichtigt werden, daß es sich um in vivo-Untersuchungen handelt, also Untersuchungen mit lebendem Material. Die Konsequenz ist, daß häufig nicht die biologische Aktivität des eingesetzten Steroids, sondern seiner Metabolisierungsprodukte gemessen wird. Aus diesem Grund zeigt α -Ecdyson (2) (wegen der Oxidation zu 1 in peripheren Organen, vgl. Kap. 1.1.2) bei *Horn* die volle Aktivität (es wurde immer mit der Aktivität von 1 verglichen), während es in unseren Tests deutlich weniger aktiv als 1 ist.

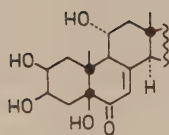
Abb. 65



Im Gegensatz zum letzten Punkt der obigen Aufzählung, konnten *Nakanishi et al.*¹²⁴ zeigen, daß die Abwesenheit der 14α -Hydroxylgruppe auch zu einer deutlichen Erhöhung der biologischen Aktivität bei 191 im Vergleich zu 192 (Abb. 66) führen kann.



192



191

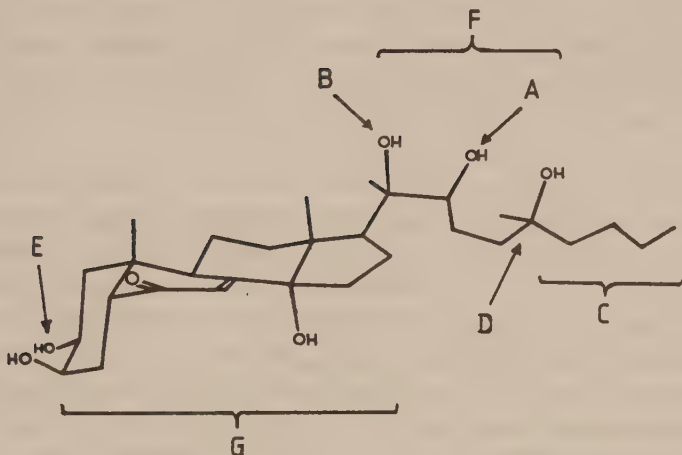
Aus unseren an den genannten biochemischen Präparationen vorgenommenen Untersuchungen, die den Vorteil haben, daß Metabolisierungen nur noch in sehr beschränktem Maß möglich sind, läßt sich nun ableiten (vgl. Abb. 67):

- der Aktivitätsverlust bei Ersatz der (22R)-Hydroxylgruppe durch eine Oxo-Funktion ist deutlich geringer als die Umkehrung der Konfiguration (vgl. 169 mit 1 und 184 mit 187): A
- Abwesenheit der 20-Hydroxylgruppe verringert die Aktivität um etwa zwei Zehnerpotenzen: B
- eine Verlängerung der Seitenkette an C-26 hat keinen signifikanten Einfluß auf die Wirksamkeit (vgl. 187): C
- die Konfiguration an dem neugebildeten Chiralitätszentrum (C-25) in 187Rb bzw. 187Sb hat keinen Einfluß auf die Aktivität: D
- Einführung einer Acetylgruppe an der 2-Hydroxylgruppe (vgl. 188 in Tab.2) senkt die Aktivität: E

- nicht funktionalisierte Seitenkette, trans-Verknüpfung der Ringe A und B sowie Fehlen der 2-Hydroxylgruppe (vgl. 77 in Tab. 2) führen zur Unwirksamkeit: F

-/-ecdysonanalog substituierte Seitenketten mit Δ^5 -3 β -OH- oder 3-Oxo-11 α -OH-Steroidgrundkörper (vgl. 162 und 189 in Tab. 1) sind ebenfalls inaktiv: G.

Abb. 67



2.8 Zur Isolierung des Ecdysteroidrezeptors

2.8.1 Vorbemerkungen

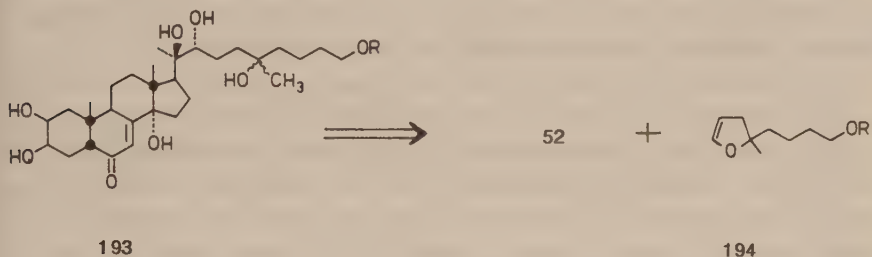
Das Problem der Rezeptorisolierung und Strukturaufklärung wurde in jüngerer Zeit bereits bei einigen Steroidhormonrezeptoren gelöst (z.B. Androgen-Rezeptor^{125,126} Progesteron-Rezeptor¹²⁷, Glucocorticoidrezeptor¹²⁸). Obwohl gerade mit Hilfe des Studiums der Ecdysteroide das heute allgemein anerkannte Modell der hormonellen Genregulation zuerst postuliert wurde¹²⁹, konnte sich der Ecdysteroidrezeptor bis heute weitgehend dem experimentellen Zugriff entziehen. Trotz intensiver Bemühungen vieler Arbeitsgruppen gelang es nicht, den Rezeptor zu isolieren bzw. soweit anzureichern, daß detaillierte Untersuchungen über seine Struktur und die Wechselwirkung mit dem Hormon möglich waren (vgl. dazu z.B. Lit. ¹³⁰).

Ein mögliches Anreicherungsverfahren ist die Affinitätschromatographie: Ein Steroid mit hoher Rezeptoraffinität wird auf einem Trägermaterial fixiert und bindet spezifisch den Rezeptor, der im Gemisch mit einer Vielzahl weiterer Proteine aus dem entsprechenden Extrakt über die mit dem Trägermaterial gefüllte Säule geschickt wird. Unter der Voraussetzung der Bindungsreversibilität des Hormonrezeptorkomplexes, kann mit einer anderen bindungsaktiven Substanz der Rezeptor vom Träger gelöst werden. Der Ligand wird am Träger im allgemeinen über einen "spacer" fixiert, einen langen Arm, der als Verbindungsstück zwischen Träger und Ligand die notwendige räumliche Distanz schafft, um Störungen der Bindung des Rezeptors an das Steroid zu vermeiden.

Da Veränderungen im Steroidkern die Rezeptoraffinität der Ecdysteroide drastisch verringern (vgl. dazu Kap. 2.7), legten die guten Ergebnisse der Wirksamkeitsprüfung der seitenkettenhomologen Verbindungen 187Rb und 187Sb nahe, am

Ende der verlängerten Seitenkette eine funktionelle Gruppe (Alkohol-, Aminogruppe) zur Anknüpfung des Verbindungsstückes einzuführen. Als Zielmoleküle für diesen Abschnitt der vorliegenden Arbeit wurden deshalb die C-25-Konfigurationsisomeren 193Ra und 193Sa mit einer primären OH-Gruppe am Ende der Seitenkette ausgewählt. Diese beiden Verbindungen lassen sich retrosynthetisch wieder auf 52 und das hydroxylierte Dihydrofuran 194 zurückführen (Abb. 68).

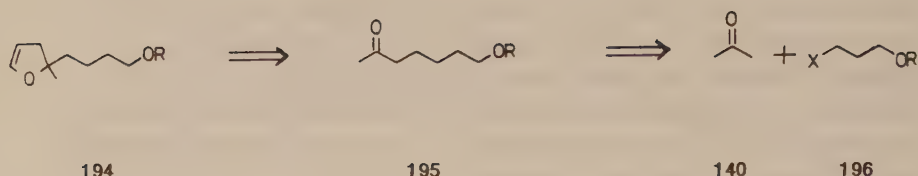
Abb. 68



2.8.2 Wahl des Alkylierungsreagenzes, Synthese von 194a und 194b

Das Hydroxyketon 195, aus dem sich 194 aufbauen läßt, war nicht erhältlich und sollte nach dem von Corey und Enders entwickelten Dimethylhydrazon-Verfahren der α -Hydroxylierung von Ketonen¹³¹ aus Aceton und einem Propandiolderivat 196 hergestellt werden. Überlegungen zur Wahl der Schutzgruppe (R in Abb. 69) an der Hydroxylfunktion von 195 führten ausschließlich zu Silylethern, die gemeinsam mit den zur stereoselektiven Reduktion gebildeten Trimethylsilylethern im letzten Reaktionsschritt zu spalten wären. Neben dem stabilen und gut etablierten *tert.*-Butyl-diphenyl-silyl-ether kam der neu entwickelte Dimethyl-thexyl-silyl-ether in Betracht^{132,133}, dessen Reaktionsverhalten und Stabilität in den bevorstehenden Reaktionsschritten geprüft werden sollte. Zur Synthese von 194 ergab sich damit folgendes Schema (Abb. 69):

Abb. 69

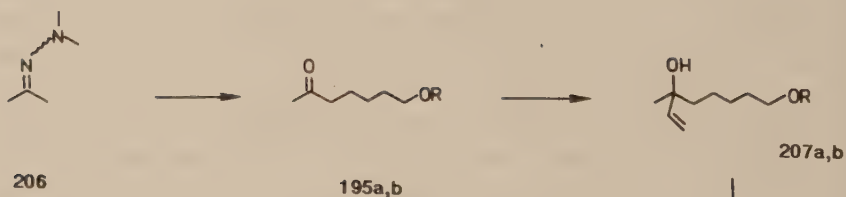
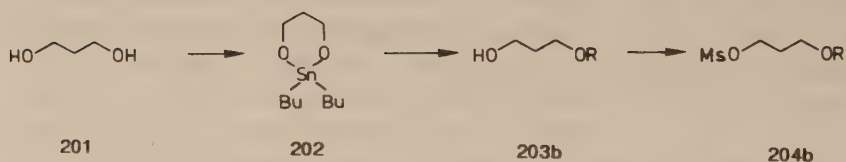
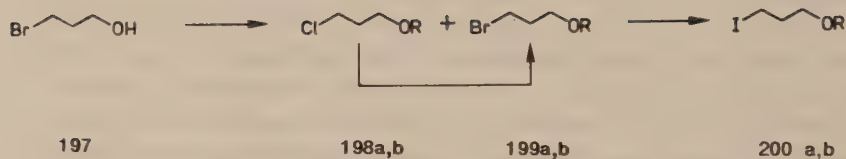


Auch hier gelten die in Kap. 2.6.1 geäußerten Überlegungen hinsichtlich des Einsatzes von 194 als Racemat.

Die zunächst nach Literaturangaben¹³³ durchgeführte Silylierung von 3-Brompropanol (197) mit Thexyldimethylchlorsilan ergab ein destillativ nicht trennbares Gemisch zweier Substanzen, die durch GC-MS-Kopplung als 198a und 199a (Abb. 70) identifiziert wurden (Verhältnis 198a zu 199a = 60:40). Die Reaktionsbedingungen (Dimethylformamid als Lösungsmittel) führen offensichtlich zu einem S_N-2 Austausch des Bromids. Abhilfe sollte das Silylierungsverfahren von Hernandez et al.¹³⁴ schaffen, die in Dichlormethan mit 4-Dimethylaminopyridin als Katalysator arbeiten. In der Tat wurde dadurch die Bildung von 198a (und in der analogen Reaktion mit tert.-Butyldiphenylchlorsilan die Bildung von 198b) zurückgedrängt. Der zu hohe Kohlenstoffanteil in der Mikroanalyse von 199b (gaschromatographisch nicht untersucht) wies jedoch immer noch auf die Anwesenheit von 198b hin (berechneter Anteil von 198b: 25%). Erst die Behandlung der aufgearbeiteten Silylierungsgemische mit Kaliumbromid in Dimethylformamid führte dann zu korrekten Mikroanalysen für 199a und 199b.

Wurden 199a oder 199b mit dem aus Aceton hergestellten und mit n-Butyllithium metallierten Dimethylhydrazon 206 zur Reaktion gebracht, konnte kein Umsatz beobachtet werden; auch der Zusatz von Tetrabutylammoniumiodid brachte hier

keine Verbesserung ¹³⁵. Das Mesylat 204b, hergestellt durch Monosilylierung von 1,3-Propandiol (201 - 203b) und anschließende Mesylierung, reagierte ebenfalls nicht mit 206. (Zur Monosilylierung wurde die in der Zuckerchemie eingeführte Methode der Differenzierung von Hydroxylgruppen bei 1,2- und 1,3-Diolen über deren Dibutylstannylene wie 202 eingesetzt ^{136,137,138}). Nur die durch Finkelstein-Reaktion (Natriumiodid in Aceton) aus 199a und 199b hergestellten Iodide 200a bzw. 200b konnten mit 206 zur Reaktion gebracht werden. Nach saurer Hydrolyse der Reaktionsgemische wurden 75% 195a bzw. 94% 195b erhalten. Die Allylalkohole 207a und 207b wurden - wie bei 178 beschrieben - durch Umsetzung der Ketone mit Vinylmagnesiumbromid dargestellt. Anschliessend ergaben Hydroformylierung (Bildung von 208a bzw. 208b) und thermische Dehydratisierung problemlos die gewünschten Dihydrofuranerivate 194a und 194b (Abb. 70).



	R
a	SiThMe ₂
b	Si ^t BuPh ₂



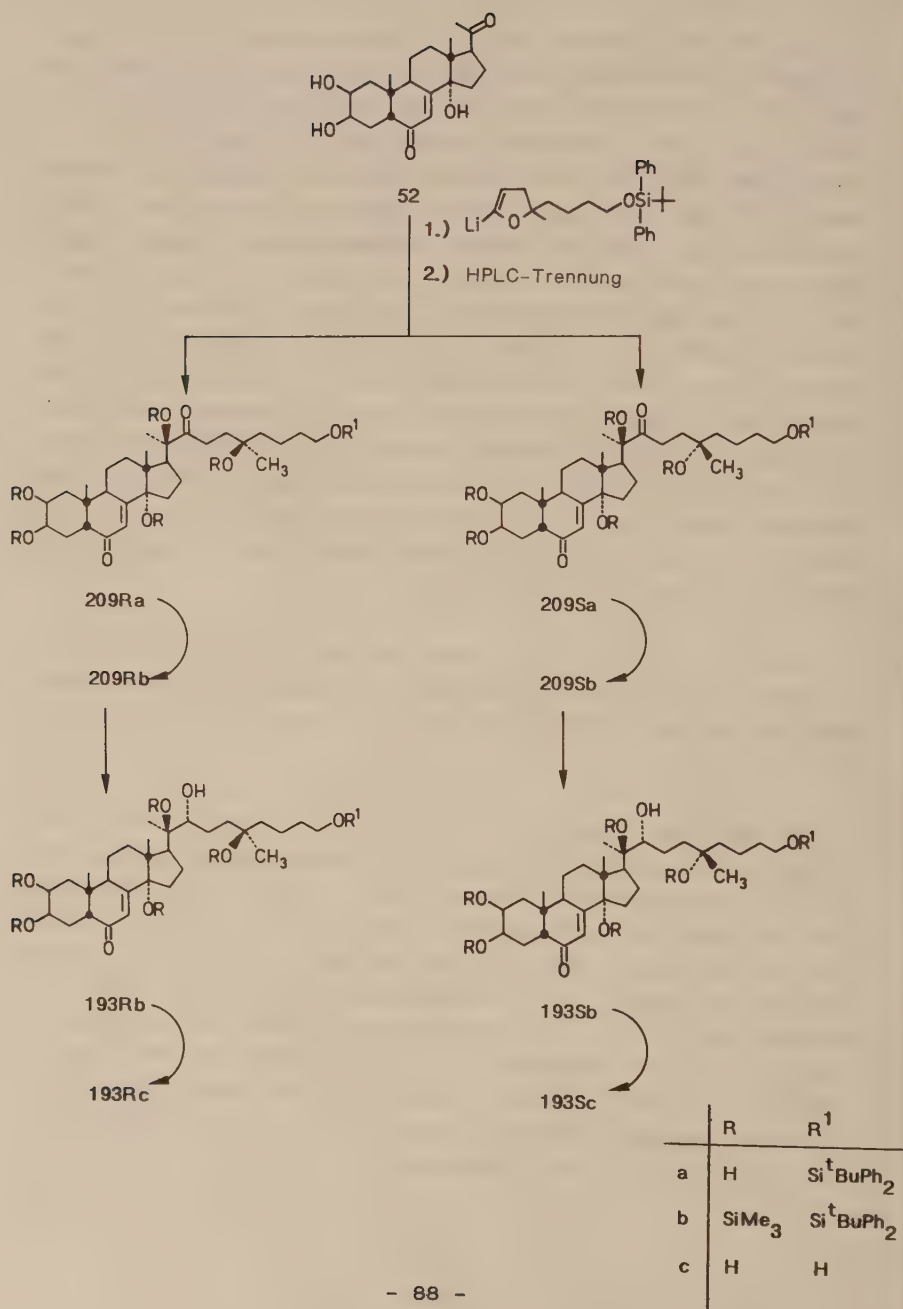
Th = Thexyl = C₆H₁₃

2.8.3 Darstellung von 193Rc und 193Sc

Das bei der Darstellung von 1 entwickelte Alkylierungsverfahren ermöglichte auch hier die problemlose Darstellung des Additionsproduktes von 52 und 194b (mit *tert.*-Butyllithium metalliert), die sich jedoch dadurch vereinfachte, daß unter dem Einfluß der Silylgruppe die Polarität soweit gesenkt wurde, daß wieder mit niedrig siedenden organischen Lösungsmitteln aus dem wäbrig aufgearbeiteten Reaktionsgemisch extrahiert werden konnte (Ethylacetat/Diethylether). Sehr vorteilhaft war außerdem, daß die C-25-Isomeren der 22-Ketone 209a direkt durch präparative HPLC getrennt werden konnten. Die reinen Verbindungen 209Ra und 209Sa wurden dann den bekannten Reaktionsschritten der Silylierung, Reduktion, Oxidation und Desilylierung unterworfen. Wie erwartet ließ sich die *tert.*-Butyl-diphenyl-silylgruppe in der letzten Reaktion gemeinsam mit den Trimethyl-silylgruppen durch TBAF abspalten. Die Zwischenprodukte 209Rb und 209Sb wurden jeweils isoliert und charakterisiert.

Auch hier wurde die Zuordnung der C-25-Konfiguration zunächst willkürlich vorgenommen, da bisher weder von 209a, noch von 193 ein Einkristall für eine Röntgenstrukturanalyse erhalten wurde.

Die Bildung einer Affinitätsmatrix aus den Verbindungen 193Rc oder 193Sc hat nur dann Sinn, wenn die Substanzen die volle biologische Aktivität besitzen. Drastische Absenkung der Aktivität im Vergleich zu 1 würde dazu führen, daß diese neu hergestellten Verbindungen für das geplante Verfahren unbrauchbar wären. Die biochemische Untersuchung, die nun zeigen mußte, ob die Verbindungen 193Rc und 193Sc zur Affinitätsmatrix geeignet sind, ergab folgende PI_{50} -Werte: 193Rc: 6×10^{-7} , 193Sc: 5×10^{-7} . Die Werte liegen im gleichen Bereich wie der Wert von 1, die Aktivitäts-Vorraussetzung ist somit gegeben.



3 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden

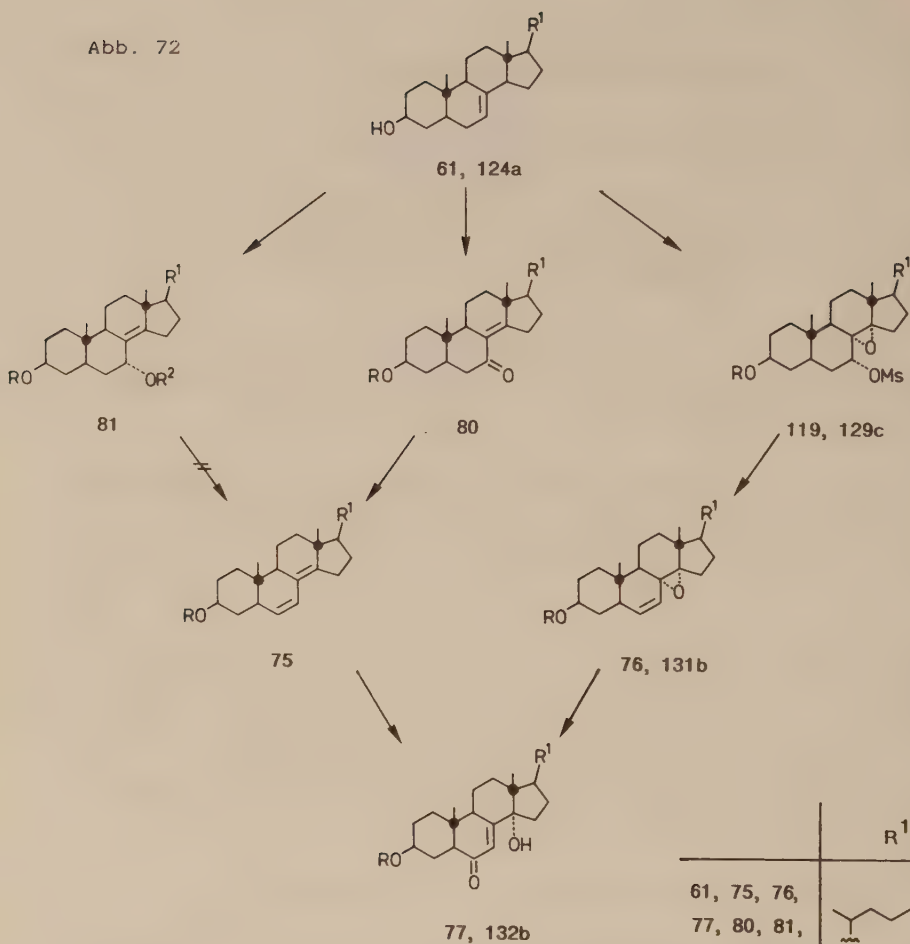
- 1.) die Verwendbarkeit von Δ^7 -Steroiden wie 61 als Ausgangssubstanzen für die Synthese von 132b aufgezeigt,
- 2.) eine neue konvergente Seitenkettensynthese für β -Ecdyson (1) durch Einsatz des Synthesebausteins 141 entwickelt,
- 3.) die seitenkettenanalogen Ecdysteroide 187Rb, 187Sb, 193Rc und 193Sc unter Ausnutzung des neuen Konzepts synthetisiert.

Die Darstellung von 75 aus den Allylkoholderivaten 81 gelang nicht. Über das Dien 75, das aus 80 erhalten wurde, konnte 77 nur in schlechten Ausbeuten hergestellt werden. Erfolgreich war dagegen der Weg zu 77 über 119 und 76, der auch ausgehend von 124a durchgeführt wurde und über 129c und 131b die Verbindung 132b ergab (Abb. 72).

52 wurde durch Jones-Oxidation von 1 erhalten.

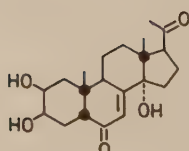
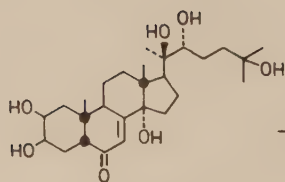
Zur konvergenten Seitenkettensynthese wurde 141 benutzt, das nach Metallierung in guter Ausbeute mit 157 zu 159 und mit 52 zu 51 reagierte. Nach Silylierung von 159 bzw. 51 an allen OH-Gruppen konnte hochstereoselektiv zu 1 bzw. 162 mit der gewünschten (22R)-Konfiguration reduziert werden. 169 (22S)-20-Hydroxy-Ecdyson und 161 wurden durch direkte Reduktion von 51 und 159 erhalten (Abb. 73)

Abb. 72



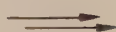
R = Ac

	R ¹
61, 75, 76, 77, 80, 81, 119	
124a, 129c 131b, 132b	

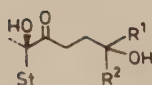


Zum Beweis der allgemeinen Anwendbarkeit dieser Methode wurden die Dihydrofuranderivate 178a, 178b, 194a und 194b aus den entsprechenden Ketonen synthetisiert. Unter Ausnutzung des neuentwickelten konvergenten Synthesekonzepts wurden die seitenkettenanalogen Ecdysteroide 184R, 184S, 187Rb, 187Sb, 193Rc und 193Sc hergestellt. Die C-25-Diastereomeren konnten dabei jeweils durch präparative HPLC getrennt werden und als isomerenreine Verbindungen einer biochemischen Wirksamkeitsprüfung zugeführt werden. Die Verbindungen 206c könnten über eine Affinitätsmatrix zur Anreicherung des Ecdysteroidrezeptors dienen. Die Modellverbindungen 179 und 183 wurden als C-25-Diasteromerengemisch erhalten (Abb. 73).

Abb. 73

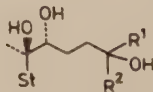
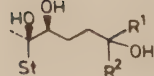


	R^1	R^2
141	CH_3	CH_3
178a	CH_3	C_4H_9
178b	C_4H_9	C_4H_9
194a	CH_3	$(CH_3)_3CH_2OSi(C_6H_5)_2^tC_4H_9$
194b	CH_3	$(CH_3)_3CH_2OSi(CH_3)_2C_6H_{13}$



51, 159, 180
185, 209

161, 169
179, 184



1, 162
183, 187
193

	St	R^1	R^2
159, 161, 162		CH_3	CH_3
179, 180, 183		CH_3	C_4H_9
1, 51, 169		CH_3	CH_3
184, 185, 187b		CH_3	C_4H_9
193c		CH_3	$(CH_3)_3CH_2OH$
209		CH_3	$(CH_3)_3CH_2OSi(CH_3)_2C_6H_{13}$

4 Experimente

Verwendete Geräte, Materialien und Methoden

Zur Bestimmung der **Schmelzpunkte** wurde ein Mikroskop-heiztisch nach Kofler (Fa. Reichert) verwendet. Die Schmelzpunkte sind korrigiert.

Die **NMR-Spektren** wurden mit folgenden Geräten aufgenommen: T-60 (Fa. Varian, 60 MHz, ^1H -NMR), WP-80 (Fa. Bruker, 80 MHz, ^1H -NMR), AM-400 (Fa. Bruker, 400 MHz, ^1H -NMR; 100.6 MHz, ^{13}C -NMR). Die chemischen Verschiebungen werden in δ -Werten mit TMS oder undeutertem Restlösungsmittel als interner Referenz angegeben. Das Lösungsmittel wird jeweils angeführt. Die Interpretation der Spektren erfolgte in der Regel nach 1. Ordnung.

Die Aufnahme der **IR-Spektren** erfolgte mit IR-Gitterspektrophotometern (Perkin-Elmer, Modelle 257 und 1310). Das Lösungsmittel wird jeweils angegeben. Die Konzentration war ca. 8-10 mg/0.2 ml Lösungsmittel (bzw. 1 mg/40 mg KBr). Vermessen wurden die Lösungen in Ultrasilküvetten (d = 2.00 cm) der Fa. Hellma.

Die **Massenspektren** wurden mit den Geräten MAT-CH-5 und MAT-731 (Fa. Varian) aufgenommen. Die Elektronenenergie betrug 70 eV. Zur GC-MS-Analyse wurde MAT-CH-5 mit dem Chromatographen F-20 (Fa. Perkin-Elmer) gekoppelt.

Die **FAB-Massenspektren** wurden mit dem Gerät MAT-731/SS 200 (Fa. Varian) aufgenommen (Bedingungen: Modifizierte Sattelfeld-Ionenquelle, Xenon bei 6 keV).

Für die analytische Dünnschichtchromatographie (DC) wurden mit Kieselgel beschichtete Aluminiumfolien mit Fluoreszenzindikator (Fa. Merck, Typ-60-F₂₅₄, Schichtdicke 0.2 mm und Fa. Macherey und Nagel, Typ Alugram SIL G/UV₂₅₄, Schichtdicke 0.25 mm) verwendet. Die Auswertung erfolgte mit dem Molybdatophosphorsäure-Cer-(IV)-sulfat-Sprühareagenz (25 g Molybdatophosphorsäure und 10 g Cer-(IV)-sulfat in 940 ml Wasser und 60 ml konz. Schwefelsäure¹³⁹), Chlorsulfonsäure-Eisessig (1:2)¹⁴⁰ und soweit möglich, mit einem UV-Betrachter (254 nm).

Die präparative Säulenchromatographie unter geringem Druck (ND-SC) wurde mit selbst gefertigten Säulen der handelsüblichen Größen A (etwa 9 g Kieselgel) und B (etwa 60 g Kieselgel) vorgenommen. Hierzu wurde Kieselgel der Korngröße 35-70 µm (Fa. Grace) verwendet. Für schwierige Trennprobleme wurden die Säulen mit Kieselgel der Korngröße 20-45 µm (Fa. Grace) verwendet. Die Bödenzahlen der B-Säulen lagen dann bei ca. 6500. Zur RP-ND-SC wurde Kieselgel der Korngröße 40-63 µm (Lichroprep RP-18, Fa. Merck) eingesetzt. Die Substanzen wurden, falls möglich, im Laufmittel gelöst, sonst auf Kieselgel (Verhältnis Substanz-Kieselgel ca. 1:5 bis 1:10) aufgezogen, auf eine Vorsäule (1-5 g Kieselgel, 63-100 µm) gegeben und mit einer Niederdruckpumpe (Fa. Duramat) bei 1-2 bar eluiert. Für einfache Trennungen wurde Kieselgel der Korngröße 63-100 µm (Fa. ICN Biomedicals) verwendet. Das Elutionsmittel ist jeweils angegeben.

Für die Hochdruckflüssigkeitschromatographie stand ein System, bestehend aus folgenden Einheiten, zur Verfügung: Pumpsystem Modell 6000 (Fa. Waters Associates Inc.), UV-Detektor LC-3 (Fa. Pye Unicam). Für die analytische HPLC wurde Kieselgel Lichrosorb Si 100, 5 µm (Fa. Merck) bzw. Lichrosorb RP-18 5 µm (Fa. Merck) verwendet. Zur präparati-

ven RP-HPLC kam Polygosil 60-10 C₁₈, 10 µm. (Fa. Macherey-Nagel) zum Einsatz. Die Bedingungen und das Säulenmaterial sind jeweils angegeben.

Zur **Gaschromatographie** wurde ein Gaschromatograph Sichromat III (Fa. Siemens) verwendet. Die Bedingungen sind jeweils angegeben.

Die **CD-Messungen** wurden mit dem Jobin-Yvon-ISA Dichrograph Mark III, online verbunden mit einem PDP-8/e-Rechner, durchgeführt.

Die **Elementaranalysen** wurden bei der Fa. Dornis und Kolbe in Mülheim/Ruhr angefertigt.

Für die unter **Feuchtigkeitsausschluß** durchgeführten Versuche wurden trockene Lösungsmittel nach folgenden Verfahren bereitet: Acetonitril, Dichlormethan, Diisopropylamin, Dimethylformamid, 2,6-Lutidin und Hexamethylphosphorsäuretriamid wurden mit Calciumhydrid mehrere Stunden unter Rückfluß erhitzt und dann destilliert. Zur Absolutierung von Diethylether, Dimethoxymethan und Tetrahydrofuran wurde mehrere Stunden unter Rückfluß mit Lithiumaluminiumhydrid erhitzt und dann destilliert. Alle feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden in trockenen Glasapparaturen unter Argonüberdruck durchgeführt. Die Eingabe von Substanzen und Reagenzien erfolgte mit Hilfe der Septentechnik.

Für kleine Ansätze feuchtigkeitsempfindlicher Reaktionen wurden Injektionsflaschen (Fa. WGA) der handelsüblichen Größen 1, 2, 5, 10 und 20 ml verwendet. Die Gefäße wurden durch Aluminiumkappen mit teflonkaschierter Scheibe verschlossen (Verschließzange). Die Vorbehandlung der Gefäße und die Durchführung der Reaktionen erfolgte wie oben beschrieben.

Alle Eindampfoperationen wurden, wenn nicht anders angegeben, bei 40°C im Wasserstrahlvakuum mit Hilfe eines Rotationsverdampfers ausgeführt.

Versuch zur Oxidation von 61 mit Chromhexacarbonyl/*tert.*-Butylhydroperoxid

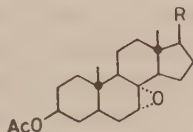
20 mg (0.05 mmol) 61 $\leftrightarrow$, 5 mg (0.02 mmol) Chromhexacarbonyl und 0.03 ml *tert.*-Butylhydroperoxid (85proz. in Di-*tert.*-butylperoxid, 0.32 mmol) in 3 ml abs. Acetonitril wurden insgesamt 16 Stunden im verschlossenen Injektionsgefäß bei 85°C gerührt. Die DC-Kontrolle (Petrolether:Ethylacetat = 4:1) zeigte das langsame Verschwinden des Eduktes und die Bildung einer unübersehbaren Zahl von Produkten, die nicht weiter aufgearbeitet wurden.

7 α ,8-Epoxy-5 α ,8 α -cholestan-3 β -yl-acetat (69)

69 wurde nach dem Verfahren von Fieser und Goto hergestellt, Ausbeute: 75 % (Lit.⁶²: 67 %)

Schmp. 95-96°C (Methanol, Lit.⁶²: 96-97°C)

¹H-NMR: 80 MHz, CDCl₃; δ = 0.74 (s, 3H, CH₃-18); 0.80-1.00 (mk, 12 H, vier CH₃-Gruppen) darin bei 0.84 (s, 3H, CH₃-19); 2.02 (s, 3H, 3 β -OAc); 3.30 (m, $W_{1/2}$ = 5 Hz, 1H, 7-H); 4.45-4.85 (m, 1H, 3-H).



IR: CCl₄; 1740 cm⁻¹.

MS: m/z (%) = 444(M⁺, 28), 426(24), 411(8), 366(9), 351(11), 313(29), 120(100).

C₂₉H₄₈O₂ (444.6) Gef. 444 (M⁺, MS)

Versuch zur Öffnung von 69 mit LDA

10 mg (0.023 mmol) 69 in 0.5 ml THF wurden bei -78°C zu 0.058 mmol LDA in 0.5 ml THF (nach Seebach ¹³³ hergestellt) getropft und anschließend insgesamt 66 Stunden bei 50°C gerührt. Es wurde mit Wasser versetzt, dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten org. Phasen einmal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtrieren eingeeengt.

SC (nach Vereinigung mit zwei weiteren Ansätzen, in denen ebenfalls jeweils 10 mg 69 eingesetzt wurden, ca. 3 g Kieselgel, Petrolether:Ethylacetat = 3:2) ergab neben 69 (17 mg, 57%) 9 mg (30%) $7\alpha,8\text{-Epoxy-}5\alpha,8\alpha\text{-cholestan-}3\beta\text{-ol}$ (71).

Schmp. $117\text{--}119^{\circ}\text{C}$ (Petrolether/Dichlormethan,
Lit. ¹⁴²: $118\text{--}120^{\circ}\text{C}$)

Öffnung von 69 mit n-Butyllithium

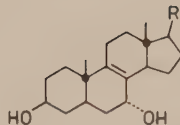
200 mg (0.46 mmol) 69 in 5 ml THF und 0.56 ml HMPT wurden bei 0°C mit 2 ml n-Butyllithiumlösung (1.6 M in Hexan, 3.2 mmol) versetzt und 70 Stunden bei RT gerührt. Nach Zusetzen von 8 ml Wasser wurde dreimal mit je 8 ml Diethylether extrahiert; die vereinigten org. Phasen wurden einmal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Abfiltrieren eingedampft.

ND-SC (B-Säule, ca. 6800 Böden, Petrolether:Ethylacetat:Methanol = 10:10:0.75, dann 10:10:1) ergab 65 mg (35%) $5\alpha\text{-Cholest-}8(14)\text{-en-}3\beta,7\alpha\text{-diol}$ (73), Schmp. $154\text{--}156^{\circ}\text{C}$ (Methanol/Wasser, Lit. ⁶³: $157\text{--}158^{\circ}\text{C}$, spektroskopische Daten identisch mit Literaturangaben ¹⁴³) und 71 mg (38%) 72, sowie 4 mg (3%) Mischfraktion.

5 α -Cholest-8-en-3 β ,7 α -diol (72)

Schmp. 133-135°C (Methanol/Wasser)

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ; δ = 0.60 (s, 3H, CH_3 -18); 0.80-1.00 (mk, 12H, vier CH_3 -Gruppen) darin bei 0.90 (s, 3H, CH_3 -19); 3.45-3.90 (m, 1H, 3-H); 4.02 (m, $W_{1/2}$ = 6 Hz, 1H, 7-H).



IR: CHCl_3 ; 3600, 3500-3300 cm^{-1} .

MS: $m/z(\%)$ = 402(M^+ , 0.35), 384(100), 369(22), 351(14), 271(20).

$\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_2$ (402.6) Ber. C 80.54 H 11.52
Gef. C 80.36 H 11.55

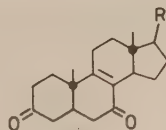
5 α -Cholest-8-en-3,7-dion (74)

40 mg (0.1 mmol 72 und 50 mg Pyridiniumdichromat in 2 ml Dichlormethan wurden 48 Stunden bei RT gerührt. Anschließend wurde über Kieselgel filtriert, mit Dichlormethan nachgewaschen und das Lösungsmittel abdestilliert.

ND-SC (A-Säule, Petrolether:Ethylacetat = 5:1) ergab 32 mg (82%) 72.

Schmp. 197-200°C (Methanol)

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ; δ = 0.61 (s, 3H, CH_3 -18); 0.80-1.00 (mk, 12H, vier CH_3 -Gruppen); 1.32 (s, 3H, CH_3 -19).



IR: CCl_4 ; 1720, 1670 cm^{-1} .

- zu Kap. 2.2.4.1 -

MS: $m/z(\%) = 398(M^+, 69), 383(14), 370(5), 313(4), 285(44), 274(16), 258(26), 243(39), 230(62), 121(100).$

$C_{27}H_{42}O_2$ ((398.6) Ber. 398.3185
Gef. 398.3176 (MS)

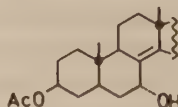
5 α -Cholest-8(14)-en-3 β ,7 α -diol-3-acetat (82)

1.0 g (2.25 mmol) 69 und 0.6 ml 0.01 N p-Toluolsulfonsäure-monohydratlösung (Diethylether) in 25 ml DME wurden unter permanenter DC-Kontrolle bei RT gerührt. Nach zwei Stunden wurde die Reaktion durch Zugabe von zwei Spatelspitzen gemörsertem Kaliumcarbonat abgebrochen. Anschließend wurde abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert.

SC (ca. 50 g Kieselgel, Petrolether:Ethylacetat:Triethylamin = 7:1:0.01) ergab 720 mg (72%) 82 und 180 mg (18%) 83.

Schmp. 113-115°C (Methanol, vgl. Lit.¹⁴⁹)

1H -NMR: 80 MHz, $CDCl_3$; $\delta = 0.71$ (s, 3H, CH_3 -18); 0.80-1.00 (mk, 12H, vier CH_3 -Gruppen) darin bei 0.87 (s, 3H, CH_3 -19); 2.02 (s, 3H, 3 β -OAc); 4.53 (m, $W_{1/2} = 6$ Hz, 1H, 7-H); 4.50-4.90 (m, 1H, 3-H).



IR: CCl_4 ; 3600, 3450, 1725 cm^{-1} .

MS: $m/z(\%) = 444(M^+, 100), 426(24), 351(13), 331(13), 313(42), 290(45).$

$C_{27}H_{44}O_3$ (444.6) Gef. 444 (M^+ , MS)

Umsetzung von 81d mit Molybdänhexacarbonyl

18 mg (0.04 mmol) 81d ⁴³ und 0.01 ml O,N-Bis(trimethylsilyl)acetamid in 0.3 ml Toluol wurden unter Feuchtigkeitsausschluß 15 Minuten im verschlossenen Injektionsgefäß auf 110°C erhitzt, nach Abkühlen mit 2 mg (0.008 mmol) Molybdänhexacarbonyl versetzt und erneut bis zu vollständigem Umsatz 16 Stunden auf 110°C erhitzt. Nach Abkühlen wurde mit Petrolether:Ethylacetat = 10:1 durch ca. 0.5 g Kieselgel filtriert und dann das Lösungsmittel abdestilliert. Es wurden 15 mg (86%) 5 α -Cholest-7,14-dien-3 β -yl-acetat (83) erhalten.

Schmp. 84-86°C (Methanol,
Lit.^{73, 144}: 85-86°C)

Wurde die Reaktion bei 80°C durchgeführt, blieb das Edukt unverändert.

Oxidation von 69 und 82 mit Pyridiniumdichromat

100 mg (0.23 mmol) 82 in 5 ml Dichlormethan wurden 24 Stunden über 100 mg Pyridiniumdichromat gerührt. Es wurde auf das halbe Volumen eingeeengt, mit 10 ml Diethylether aufgenommen, über Kieselgel filtriert und eingedampft.

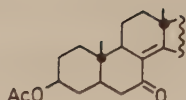
ND-SC (8-Säule, Petrolether:Ethylacetat = 7:1) ergab 28 mg (28%) 80, 6 mg (6%) 87 und 52 mg (52%) 86.

Wurde 69 als Edukt eingesetzt, konnten die Produkte in gleichen Ausbeuten wie oben isoliert werden.

3 β -Acetoxy-5 α -cholest-8(14)-en-7-on (80)

Schmp. 140-142°C (Ethanol, Lit.¹⁴⁴: 142-144°C)

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 0.75\text{--}1.00$
 (mk, 15H, fünf CH_3 -Gruppen)
 darin bei 0.81 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-18}$)
 und bei 0.91 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-19}$);
 2.01 (s, 3H, 3 β -OAc); 4,45–4.95 (m, 1H, 3-H).



IR: CHCl_3 ; 1720, 1665 cm^{-1} .

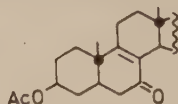
MS: $m/z(\%) = 442(\text{M}^+, 100)$, 427(6), 357(65), 329(29),
 276(59).

$\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_3$ (442.6) Gef. 442 (M^+ , MS)

3 β -Acetoxy-5 α -cholest-8-en-7-on (87)

Schmp. 156–157°C (Ethanol, Lit.⁶²: 155–156°C)

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 0.59$ (s,
 3H, $\text{CH}_3\text{-18}$); 0.80–1.00 (mk,
 9H, drei CH_3 -Gruppen); 1.15
 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-19}$); 2.01 (s, 3H,
 3 β -OAc); 4.45–4.90 (m, 1H, 3-H).



IR: CHCl_3 ; 1720, 1655 cm^{-1} .

MS: $m/z(\%) = 442(\text{M}^+, 100)$, 427(10), 382(12), 329(28),
 274(54).

$\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_3$ (442.4) Gef. 442 (M^+ , MS)

8,14-Epoxy-5 α ,8 α -cholestan-3 β ,7 α -diol-3-acetat (86)

Schmp. 121-122°C (Ethanol, Lit.⁶²;
122-123°C) Spektroskopische Daten von 86
identisch mit den Angaben von Anastasia
et al.¹⁴⁷.

38-Acetoxy-8,14-epoxy-5 α ,8 α -cholest-7-on (88)

15 mg (0.034 mmol) 86 in 1 ml Dichlormethan wurden 150
Stunden bei RT über 40 mg Pyridiniumdichromat gerührt.
Filtrieren über Kieselgel und Entfernen des Lösungsmittels
ergab 14 mg (93%) 88, in allen spektroskopischen Daten
identisch mit dem von Anastasia¹⁴⁸ beschriebenen Produkt.

Schmp. 142-143°C (Methanol
Lit.¹⁴⁹: 142°C)

Oxidation von 89 mit m-Chlorperbenzoesäure (MCPBA)

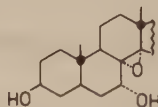
2.00 g (5.2 mmol) 89¹⁴⁹ in 50 ml Dichlormethan wurden bei RT
portionsweise mit 2.5 g (15.0 mmol) MCPBA versetzt und 160
Stunden bei +4 bis +6°C unter mehrmaligem Umschütteln stehen-
gelassen. Anschließend wurde abfiltriert, das Lösungsmittel
abdestilliert, der Rückstand in 50 ml Diethylether aufgenom-
men und die Etherlösung einmal mit 10 ml 10proz. Natriumhy-
drogensulfatlösung und zweimal mit je 10 ml ges. Natriumhy-
drogencarbonatlösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen
Phasen wurden noch zweimal mit je 10 ml Diethylether extra-
hiert und danach die vereinigten org. Phasen einmal mit ges.
Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet
und nach Filtrieren eingengt.

ND-SC (B-Säule, Petrolether:Ethylacetat = 3:2) ergab 1.44 g (66%) **90** und 0.35 g (16%) **91**.

8,14-Epoxy-5 α ,8 α -cholestan-3 β ,7 α -diol (**90**)

Schmp. 186-187°C (Ethanol, Lit.⁴³: 186-187°C)

¹H-NMR: 80 MHz, CDCl₃; δ = 0.80-1.00 (mk, 15H, fünf CH₃-Gruppen); 2.20-2.40 (m, 1H, OH, tauscht mit D₂O aus); 3.35-3.80 (m, 1H, 3-H); 3.52 (m, W_{1/2} = 6 Hz, 1H, 7-H).



IR: CHCl₃; 3600-3300 cm⁻¹

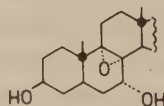
MS: m/z(%) = 418(M⁺, 40), 403(26), 400(6), 385(7), 367(9), 305(37), 287(60), 269(29), 107(100).

C₂₇H₄₆O₃ (418.6) Gef. 418 (M⁺, MS)

8,9-Epoxy-5 α ,8 α -cholestan-3 β ,7 α -diol (**91**)

Schmp. 176-177°C (Methanol)

¹H-NMR: 80 MHz, CDCl₃ (Zuordnung in Anlehnung an Lit. ⁴¹); δ = 0.65 (s, 3H, CH₃-19); 0.80-0.95 (mk, 9H, drei CH₃-Gruppen); 1.00 (s, 3H, CH₃-18); 2.20-2.50 (m, 1H, OH, tauscht mit D₂O aus); 3.35-3.85 (m, 1H, 3-H); 3.85-4.10 (m, 1H, 7-H).



IR: CHCl₃; 3600-3300 cm⁻¹.

MS: m/z(%) = 418(M⁺, 10), 400(37), 385(11), 382(25), 367(40), 349(21), 293(64), 287(28), 269(24), 263

(27), 43(100).

$C_{27}H_{46}O_3$ (418.6) Gef. 418 (M^+ , MS)

38-Acetoxy-5 α -cholest-8(14)-en-7-on (80) aus 90

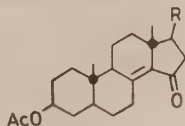
1.90 g (4.5 mmol) 90 in 70 ml Ethanol und 3.5 ml konz. Salzsäure wurden zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Noch in der Siedehitze wurde Wasser (100 ml) zugesetzt und danach mit Eis gekühlt. Nach Abnutschen der ausgefallenen Kristalle wurde das Filtrat noch einmal mit Diethylether extrahiert, der Extrakt zusammen mit den in 100 ml Diethylether aufgenommenen Kristallen einmal mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Nach Trocknung im Ölpumpenvakuum wurde das Reaktionsgemisch bei RT mit 6 ml Acetanhydrid in 20 ml abs. Pyridin 16 Stunden acetyliert. Es wurde dreimal mit Toluol codestilliert und danach direkt chromatographiert.

ND-SC (B-Säule, Petrolether:Ethylacetat = 3:2) lieferte 1.50 g (75%) 80 und 146 mg (7%) 97.

38-Acetoxy-5 α -cholest-8(14)-en-15-on (97)

Schmp. 130-131°C (Methanol, Lit.⁹²: 134-135°C)

¹H-NMR: 80 MHz, CDCl₃ (Zuordnung in Anlehnung an Lit.⁹¹);
 δ = 0.72 (s, 3H, CH₃-19);
0.75-0.90 (mk, 3H, drei CH₃-Gruppen); 0.95 (s, 3H, CH₃-18); 2.01 (s, 3H, 38-OAc); 3.95-4.25 (m, 1H, 7 β -H); 4.50-5.00 (m, 1H, 3-H).



IR: CCl₄; 1720, 1695, 1620 cm⁻¹.

- zu Kap. 2.2.4.3 -

MS: $m/z(\%) = 442(M^+, 100), 427(17), 382(6), 367(40),$
 $329(20), 311(22), 269(21), 251(24).$

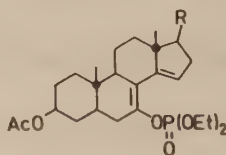
$C_{27}H_{46}O_3$ (442.6) Gef. 442 (M^+ , MS)

**(38-Acetoxy-5 α -cholesta-7,14-dien-7-yl)-diethyl-
phosphat (101)**

Unter Feuchtigkeitsausschluß wurden zu 0.33 mmol LDA-Lösung in 1 ml THF (nach Seebach hergestellt ¹³³) bei -78°C 80 mg (0.18 mmol) 80 in 3.3 ml THF gespritzt. Nach 1.5 Stunden bei RT wurden 173 mg (1.0 mmol) Diethylchlorphosphat zugesetzt und noch eine Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in 8 ml Wasser gegeben und dreimal mit je 10 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt.

ND-SC (A-Säule, Petrolether:Ethylacetat = 3:1) ergab 15 mg 80 und 45 mg (43%) öliges 101.

1H -NMR: 400 MHz, $CDCl_3$; $\delta = 0.69$ (s, 3H, CH_3 -18); 0.84 (d, 6H, $J = 6$ Hz, CH_3 -26 und -27, die Dublettsignale sind schwach aufgespalten); 0.86 (s, 3H, CH_3 -19); 0.92 (d, 3H, $J = 6$ Hz, CH_3 -21); 1.32 (mk, 6H, CH_2 -CH $_2$ -O); 2.01 (s, 3H, 38-OAc); 2.16 (m, 1H); 2.52-2.62 (m, 1H) und 2.75-2.86 (m, 1H, CH_2 -6); 4.12 (mk, 4H, CH_2 -CH $_2$ -O); 4.67-4.77 (m, 1H, 3-H); 5.18 (m, 1H, 15-H).



IR: CCl_4 ; 1725, 1625 cm^{-1} .

MS: $m/z(\%) = 578(M^+, 85), 563(5), 518(8), 465(10), 440(9), 424(70), 380(25), 364(100), 349(39), 339(27), 311(57), 251(81).$

$C_{33}H_{55}O_6P$ (578.7) Gef. 578 (M^+ , MS)

5 α -Cholest-7-en-3 β -ol (102) durch Ireland-Reduktion von 80

Unter Feuchtigkeitsausschluß wurden zu einer Lösung von 0.33 mmol LDA in 1 ml THF (nach Seebach hergestellt ¹³³) bei -78°C 100 mg (0.23 mmol) 80 in 3.3 ml THF gespritzt. Nach einer Stunde wurden 173.3 mg (1.0 mmol) Diethylchlorphosphat zugesetzt und während 1.5 Stunden auf RT erwärmt. Bei -78°C wurde das Reaktionsgemisch mit 0.07 ml tert.-Butanol versetzt und mit einer Spritze zu einer bei -60°C gerührten Lösung von 14 mg (2.0 mmol) Lithium in 2 ml Ethylamin gegeben. Nach einer Stunde wurde aufgewärmt und mit THF:Wasser = 1:1 gequenchet. Nach Verdampfen des Ethylamins wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden einmal mit ges. Ammoniumchloridlösung und einmal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtrieren eingengt. Durch SC (12 g Kieselgel, Petrolether:Ethylacetat = 5:1) wurden 30 mg (35%) 102 sowie 53 mg polare Produkte erhalten. Reduktion des wie bei 101 hergestellten und zuvor isolierten Dienolphosphates 101 unter gleichen Bedingungen ergab 75% 102.

Schmp. 117-119°C (Ethanol, Lit. ¹³⁰: 119-119.5°C)

Darstellung der Tosylhydrazone 114a und 114b

400 mg (0.9 mmol) 80 und 310 mg (1.6 mmol) p-Toluolsulfonylhydrazin in 10 ml Dichlormethan wurden mit drei Tropfen konz. Salzsäure fünf Stunden im verschlossenen Injektionsgefäß bei 40°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde eine Spatelspitze gemörserstes Kaliumcarbonat zugegeben, abfiltriert und eingeeengt.

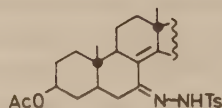
ND-SC (B-Säule, Petrolether:Ethylacetat = 6:1) ergab 300 mg (55%) 114a und 230 mg (42%) 114b.

3 β -Acetoxy-5 α -cholest-8(14)-en-7-on-(p-toluol-sulfonylhydrazone) (114)

unpolare Verbindung 114a:

Schmp. 129-132°C (Diisopropylether)

¹H-NMR: 80 MHz, CDCl₃; δ = 0.78 (s, 3H, CH₃-18); 0.90 (s, 3H, CH₃-19); 0.85-1.00 (mk, 9H, drei CH₃-Gruppen); 2.02 (s, 3H, 3 β -OAc); 2.43 (s, 3H, Tosyl-CH₃); 4.35-4.85 (m, 1H, 3-H); 7.30 und 7.77 (mk, 4H, aromat. H).



IR: CHCl₃; 3300, 3200, 1720, 1600 cm⁻¹.

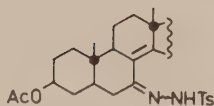
CD: Ethanol, c = 0.76 mmol/l; $\lambda_{max}(\Delta\epsilon)$ = 275(+4.10), 269(+3.56), 249(-3.33), 232(+2.50), 209(-15.77), 197(+35.10).

MS: m/z(%) = 610(M⁺, 0.4), 454(45), 453(100), 452(75), 437(8), 426(8), 314(25).

$C_{36}H_{54}N_2O_4S$ (610.8) Ber. für $C_{29}H_{48}N_2O_2$ 453.3481
 Gef. 453.3455

polare Verbindung 114b (amorph):

1H -NMR: 80 MHz, $CDCl_3$: δ = 0.72 (s, 3H, CH_3 -18); 0.84 (s, 3H, CH_3 -19); 0.85-1.00 (mk, 9H, drei CH_3 -Gruppen); 2.03 (s, 3H, 3 β -OAc); 2.43 (s, 3H, Tosyl- CH_3); 4.40-4.90 (m, 1H, 3-H); 7.30 und 7.85 (mk, 4H, aromat. H).



IR: $CHCl_3$; 3300, 3200, 1720, 1600 cm^{-1} .

CD: Ethanol, c = 0.90 mmol/l; λ_{max} . (ΔE) = 275(+11.62), 270(+11.70), 218(-8.02), 198(+7.37).

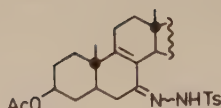
MS: m/z(%) = 454(47), 453(100), 452(72), 437(8), 426(12), 314(25).

$C_{36}H_{54}N_2O_4S$ (610.8) Ber. für $C_{29}H_{48}N_2O_2$ 453.3481
 Gef. 453.3446

38-Acetoxy-5 α -cholest-8-en-7-on-(p-toluol-sulfonyl-hydrazone) (115)

115 wurde analog zum oben beschriebenen Verfahren aus 87 hergestellt. Es wurden 76% 115 erhalten, die sich beim Umkristallisieren (Dichlormethan/Petrolether) zersetzten.

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ; δ = 0.52 (s, 3H, CH_3 -18); 0.80-1.00 (mk, 9H, drei CH_3 -Gruppen); 0.94 (s, 3H, CH_3 -19); 2.00 (s, 3H, 3B-OAc); 2.42 (s, 3H, Tosyl- CH_3); 4.45-4.85 (m, 1H, 3-H); 7.29 und 7.81 (mk, 4H, aromat. H).



IR: CHCl_3 ; 3300, 3200, 1720, 1595 cm^{-1} .

CD: Ethanol, c = 0.85 mmol/l; $\lambda_{\text{max}}(\Delta\epsilon)$ = 278(+12.19), 235(-11.11), 200(+1.22).

MS: m/z(%) = 454(36), 440(14), 341(7), 314(15), 300 (22), 299(20), 287(16), 274(42), 91(100).

$\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (610.8) Ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_4$ 454.3559
Gef. 454.3555

Reduktion der Tosylhydrazone 114

Unter Feuchtigkeitsausschluß wurden bei RT 50 mg (0.082 mmol) 114a in 2 ml Diethylether mit 0.256 ml Methyllithiumlösung (1.6 M in Diethylether, 0.41 mmol) versetzt und 24 Stunden gerührt. Nach Zusatz von 2 ml Wasser wurde dreimal mit je 3 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten Extrakte mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtrieren eingeeengt. SC (6 g Kieselgel, Petrolether:Ethylacetat = 5:1) ergab 24 mg (76%) Gemisch aus 116 ¹³ und 117 ¹⁴. Das Verhältnis wurde durch Integration der Signale der Olefin-Protonen im 80-MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3) zu 2:9 bestimmt.

In gleicher Weise wurde 114b reduziert (Abweichung: 20 Stunden bei 40°C im verschlossenen Injektionsgefäß, bei RT trat nur Abspaltung der Acetylgruppe ein). Es wurden 72% Gemisch aus 116 und 117 (5:3, wie oben bestimmt) erhalten. Reduktion von 114a in THF ergab ausschließlich 117 (74%).

- zu Kap. 2.2.5 und 2.2.6 -

3 β ,14-Dihydroxy-5 α -cholest-7-en-6-on-3-acetat (77) aus 75

207 mg (0.49 mmol) 75 ⁴⁸ und 110 mg (0.55 mmol) MCPBA in 15 ml Diethylether wurden 24 Stunden unter mehrmaligem Umschütteln bei +4 bis +6°C stehengelassen. Bei RT wurde dann unter Rühren eine Lösung von 160 mg (0.61 mmol) Natriumdichromat in 4 ml konz. Essigsäure zugegeben. Nach 15 Minuten wurde Wasser zugesetzt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden einmal vorsichtig mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtrieren vom Lösungsmittel befreit. Durch SC (10 g Kieselgel, Petrolether:Ethylacetat = 3:1) wurden 152 mg (68%) 77 erhalten.

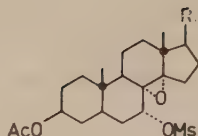
Schmp. 185-186°C (Methanol,
Lit.⁴⁸: 186-187°C)

**8,14-Epoxy-5 α ,8 α -cholestan-3 β ,7 α -diol-3-acetat-
7-mesylat (119)**

350 mg (0.76 mmol) 86 in 6 ml Pyridin wurden unter Feuchtigkeitsausschluß mit 0.43 ml (0.43 mmol) Methansulfonylchlorid versetzt und 16 Stunden bei 40°C gerührt. Das tiefrote Reaktionsgemisch wurde dreimal mit Toluol codestilliert und anschließend im Ölpumpenvakuum getrocknet. SC (Petrolether:Ethylacetat = 6:1) lieferte 335 mg (87%) 119.

Schmp. 111-112°C (Zers., Petrolether/Ethylacetat)

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ; δ = 0.80-1.00
(mk, 15H, fünf CH_3 -Gruppen);
2.02 (s, 3H, 3 β -OAc); 3.10 (s,
3H, Mesyl- CH_3); 4.50-4.90 (mk,
2H, 3-H, 7-H).



IR: CCl_4 ; 1735, 1360, 1170 cm^{-1} .

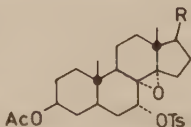
MS: $m/z(\%)$ = 442 ($[\text{M-H-Mesyl}]^+$, 15), 424(26), 409(50),
349(19), 327(12), 311(40), 301(29), 43(100).

$\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_6\text{S}$ (538.8) Ber. C 66.87 H 9.35
Gef. C 66.80 H 9.33

**8,14-Epoxy-5 α ,8 α -cholestan-3 β ,7 α -diol-3-acetat-
7-tosylat (118)**

10 mg (0.022 mmol) 86 in 1 ml THF wurden unter Feuchtigkeitsausschluß bei -78°C mit 0.017 ml n-Butyllithiumlösung (1.6 M in Hexan, 0.027 mmol) versetzt und unter Erwärmung auf -25°C eine Stunde gerührt. Bei -78°C wurde p-Toluolsulfonylchlorid (6.3 mg, 0.033 mmol, in 0.5 ml THF) zugegeben und unter Erwärmung auf RT drei Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde mit Argon abgeblasen und das Reaktionsgemisch ohne weitere Aufarbeitung auf eine Säule gegeben. SC (3 g Kieselgel, Petrolether:Ethylacetat = 10:1) ergab 8 mg (60%) amorphes 118.

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ; δ =0.80-1.00
(mk, 15H, fünf CH_3 -Gruppen)
darin bei 0.86 und 0.87
(2 s's, 6H, CH_3 -18 und
 CH_3 -19); 2.00 (s, 3H, 3 β -OAc); 2.47 (s, 3H, CH_3 -
Tosyl); 4.39 (m, 1H, 7-H); 4.45-4.85 (m, 1H, 3-H);
7.29 und 7.80 (mk, 4H, aromat. H).



zu Kap. 2.2.6 -

IR: CCl_4 ; 1730, 1360, 1175 cm^{-1} .

MS: $m/z(\%) = 443(5), 424(9), 409(19), 399(5), 364(3), 349(8), 311(42), 301(22), 91(100)$.

$\text{C}_{33}\text{H}_{54}\text{O}_6\text{S}$ (614.8) Gef. 443 (M-Tosyl, MS)

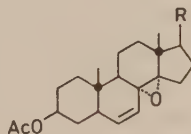
8,14-Epoxy-5 α ,8 α -cholest-6-en-3 β -yl-acetat (76)

514 mg (0.96 mmol) 119 in 7.5 ml DBN wurden unter Feuchtheitsausschluß 38 Stunden bei 80°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde mit Diethylether aufgenommen, einmal mit Wasser gewaschen, die wässrige Phase zweimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten org. Phasen einmal mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Filtrieren eingeeengt.

ND-SC (B-Säule, Petrolether:Essigester:Triethylamin = 9:1:0.05) ergab 312 mg (75%) 76 und 112 mg polare Produkte.

Schmp. 91-92°C (aus Petrolether/Dichlormethan, Phasenwechsel), 115-120°C (Schmelzen)

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 0.80-1.00$ (mk, 15H, fünf CH_3 -Gruppen); 2.02 (s, 3H, 3 β -OAc); 4.50-4.90 (m, 1H, 3-H); 5.22 (6-H) und 5.60 (7-H, AB-Teil eines ABX-Spektrums, $J_{AB} = 9$ Hz, $J_{AX} = 3$ Hz, $J_{BX} = 2$ Hz).



IR: CCl_4 ; 1735, 1620 cm^{-1} .

MS: $m/z(\%) = 442(\text{M}^+, 4), 424(4), 382(11), 364(5), 349(9), 329(100)$.

$C_{29}H_{46}O_3$ (442.6) Ber. C 78.68 H 10.47
Gef. C 78.70 H 10.50

77 durch Oxidation von 76

50 mg (0.11 mmol) 76 in 5 ml Diethylether und 40 mg (0.15 mmol) Natriumdichromat in 1 ml konz. Essigsäure wurden 30 Minuten bei RT gerührt. Es wurde mit 15 ml Diethylether verdünnt, einmal mit 15 ml Wasser gewaschen, die Wasserphase einmal mit 15 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten org. Phasen einmal vorsichtig mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit.

SC (5 g Kieselgel, Petrolether:Ethylacetat = 5:2) ergab 43 mg (83%) 77.

38,14-Dihydroxy-5 α -cholest-7-en-6-on-3-mesylat (121)

Unter Feuchtigkeitsausschluß wurden 49 mg (0.12 mmol) 120 ⁴⁰ und 0.02 ml (0.2 mmol) Methansulfonylchlorid in 2 ml Pyridin drei Stunden bei RT gerührt. Nach Zugabe von 10 ml Wasser wurde dreimal mit je 12 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden einmal mit Wasser und einmal mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtrieren eingeeengt.

SC (6 g Kieselgel, Petrolether:Ethylacetat = 5:2) ergab 42 mg (69%) 121

Schmp. 157-159°C (Zers., Petrolether/Ethylacetat)

The chemical structure shows a steroid nucleus with the following features: a methoxy group (MSO) at C3, a ketone group (O) at C6, a double bond between C7 and C8, a hydroxyl group (OH) at C14, and a substituent R at C17.

$C_{28}H_{46}O_5S$ (494.7) Ber. 494.3066
Gef. 494.3064 (MS)

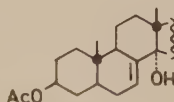
Selendioxid-Oxidation von 124b

150 mg (0.33 mmol) 124b ¹⁸² in 6 ml Dioxan und 39 mg (0.33 mmol) Selendioxid in 10proz. wässr. Dioxan wurden zehn Minuten unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde in Eiswasser gegossen und dreimal mit je 10 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden einmal mit Wasser und dreimal mit je 5 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Es wurde nochmal in 25 ml Diethylether aufgenommen, vom nicht gelösten Selen abfiltriert und eingengt. SC (8 g Kieselgel, Petrolether:Diethylether = 3:1 danach 0:100) ergab 15.5 mg (10%) 128 und 85 mg (55%) 127.

5 α -Ergosta-7,22-dien-3 β ,14 α -diol-3-acetat (128)

Schmp. 198-200°C (Diethylether/Pentan)

¹H-NMR: 80 MHz, CDCl₃; δ = 0.55-1.23
(mk, 18H, sechs CH₃-Gruppen);
2.00 (s, 3H, 3 β -OAc); 4.50-
4.85 (m, 1H, 3-H); 5.11-5.25
(mk, 3H, 7-H, 22-H, 23-H).



IR: CCl₄; 3600, 3550-3400, 1730 cm⁻¹.

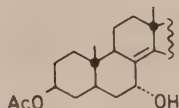
MS: m/z(%) = 456(M⁺, 50), 438(28), 423(4), 331(16),
313(14), 311(8), 302(100), 253(32).

C₃₀H₄₈O₃ (456.7) Ber. 456.3603
Gef. 456.3598 (MS)

5 α -Ergosta-8(14),22-dien-3 β ,7 α -diol-3-acetat (127)

Schmp. 129-131°C (Pentan)

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ; δ = 0.65-1.00
(mk, 18H, sechs CH_3 -Gruppen);
2.00 (s, 3H, 3 β -OAc); 4.47
(m, $W_{1/2}$ = 6 Hz, 1H, 7-H);
4.50-4.85 (m, 1H, 3-H); 5.12-5.25
(mk, 2H, 22-H, 23-H).



IR: CCl_4 ; 3600, 3550-3350, 1730 cm^{-1} .

MS: $m/z(\%)$ = 456(M^+ , 100), 438(9), 423(4), 395(2),
331(32), 313(14), 312(15), 302(8), 253(16).

$\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_3$ (456.7) Ber. 456.3603
Gef. 456.3597 (MS)

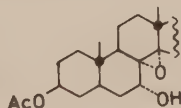
Oxidation von 127 mit PDC

127 wurde analog zu 82 oxidiert. Es wurden 41% 129a und 28% 130 erhalten.

8,14-epoxy-5 α ,8 α -ergost-22-en-3 β ,7 α -diol-3-acetat (129a)

Schmp. 122-124°C (Methanol)

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ; δ = 0.80-1.07
(mk, 18H, sechs CH_3 -Gruppen);
2.02 (s, 3H, 3 β -OAc); 2.29 (OH, tauscht mit D_2O
aus); 3.56 (m, $W_{1/2}$ = 5 Hz, 1H, 7-H); 4.55-5.00
(m, 1H, 3-H); 5.15-5.32 (mk, 2H, 22-H, 23-H).



IR: CCl_4 ; 3575, 1730 cm^{-1} .

- zu Kap. 2.3 -

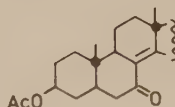
MS: $m/z(\%) = 472(M^+, 22), 457(14), 379(7), 356(8),$
 $347(20), 329(59), 311(29), 269(18), 251(27),$
 $236(35), 107(100).$

$C_{30}H_{48}O_4$ (427.7) Ber. C 76.23 H 10.24
Gef. C 76.30 H 10.18

3 β -Acetoxy-5 α -ergosta-8(14),22-dien-7-on (130)

Schmp. 149-151°C (Methanol)

1H -NMR: 80 MHz, $CDCl_3$; $\delta = 0.80-1.00$
(mk, 18H, sechs CH_3 -Gruppen);
2.03 (s, 3H, 3 β -OAc); 4.50-
5.00 (m, 1H, 3-H); 5.15-5.31
(mk, 2H, 22-H, 23-H).



IR: CCl_4 ; 1730, 1675, 1590 cm^{-1} .

MS: $m/z(\%) = 454(M^+, 72), 439(20), 411(7), 355(18),$
 $328(100), 315(18), 304(14), 301(11), 276(15).$

$C_{30}H_{46}O_3$ (454.7) Ber. C 79.25 H 10.20
Gef. C 79.19 H 10.14

Oxidation von 124b und 124a mit MCPBA

a)

Unter Feuchtigkeitsausschluß wurden 20 mg (0.044 mmol) **124b** in 1 ml Diethylether bei -78°C mit 13 mg (0.064 mmol) MCPBA in 0.5 ml Diethylether versetzt und vier Stunden gerührt. Anschließend wurde 44 Stunden bei -18°C und danach 10 Tage bei 4-6°C stehen gelassen. Die Reaktionslösung wurde bei RT

mit 10 ml Diethylether versetzt, dreimal mit 5proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt.

SC (3 g Kieselgel, Petrolether:Ethylacetat = 5:1) lieferte 9.7 mg (47%) 129a.

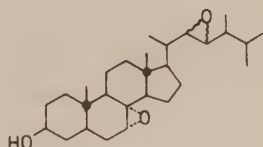
b)

Oxidation von 124a mit 2.1 Äquivalenten MCPBA in Chloroform (8 Tage bei 0-5°C) ergab 34% 125 und 12% 126.

7 α ,8,22 β ,23 β -Diepoxy-5 α ,8 α -ergostan-3 β -ol (125)

Schmp. 124-125°C (Pentan/Ethylacetat)

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ; δ = 0.66-1.05
(mk, 18H, sechs CH_3 -Gruppen);
2.25-2.75 (mk, 2H, 22-H, 23-H);
3.27(m, $W_{1/2}$ = 4 Hz, 1H, 7-H);
3.35-3.80 (m, 1H, 3-H).



IR: CHCl_3 ; 3600, 3550-3300 cm^{-1} .

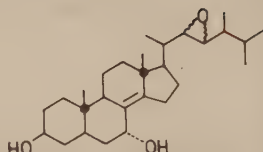
MS: $m/z(\%)$ = 430(M^+ , 34), 415(7), 412(9), 375(7), 359
(16), 341(5), 330(8), 287(15), 270(15), 120(100).

$\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_3$ (430.7) Ber. 430.3447
Gef. 430.3445 (MS)

22 β ,23 β -Epoxy-5 α -ergost-8(14)-en-3 β ,7 α -diol (126)

Schmp. 153-155°C (Ethylacetat/Methanol)

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ; δ = 0.55-1.03 (mk, 18H, sechs CH_3 -Gruppen); 2.25-2.75 (mk, 2H, 22-H, 23-H); 3.40-3.85 (m, 1H, 3-H); 4.48 (m, $W_{1/2}$ = 6 Hz, 1H, 7-H).



IR: CHCl_3 ; 3600, 3550-3300 cm^{-1} .

MS: $m/z(\%)$ = 430(M^+ , 28), 412(28), 397(10), 369(18), 330(22), 318(18), 287(27), 270(60), 207(37), 43(100).

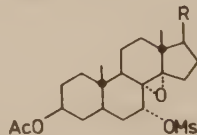
$\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_3$ (430.7) Ber. 430.3447
Gef. 430.3443 (MS)

8,14-Epoxy-5 α ,8 α -ergost-22-en-3 β ,7 α -diol-3-acetat-7-mesylat (129c)

129c wurde aus 129a - analog zu 119 - hergestellt.
Ausbeute: 87%.

Schmp. 128°C (Zers., Petrolether/Dichlormethan)

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ; δ = 0.80-1.06 (mk, 18H, sechs CH_3 -Gruppen), 2.03 (s, 3H, 3 β -OAc); 3.12 (s, 3H, 7 α -OMs), 4.61 (m, $W_{1/2}$ = 5 Hz, 1H, 7-H), 4.50-4.90 (m, 1H, 3-H); 5.17-5.31 (mk, 2H, 22-H, 23-H).



IR: CCl_4 ; 1730, 1360, 1170 cm^{-1} .

MS: $m/z(\%) = 550(\text{M}^+, 2), 454(22), 439(9), 436(7), 425(11), 411(16), 383(15), 337(21), 329(55), 328(39), 311(17), 107(100)$.

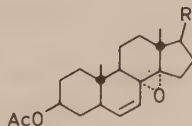
$\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{O}_6\text{S}$ (550.8) Ber. C 67.60 H 9.15
Gef. C 67.67 H 9.04

8,14-Epoxy-5 α ,8 α -ergosta-6,22-dien-3 β -yl-acetat (131b)

131b wurde aus 129c - analog zu 76 - (44 Stunden bei 80°C) hergestellt, Ausbeute: 72%.

Schmp. 134-136°C (Methanol)

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 0.80-1.07$ (mk, 18H, sechs CH_3 -Gruppen); 2.04 (s, 3H, 3 β -OAc); 4.56-5.00 (m, 1H, 3-H); 5.13-5.37 (mk, 3H, 6-H, 22-H, 23-H); 5.63 (A-Teil eines ABX-Spektrums, $J_{AB} = 10$ Hz, $J_{AX} = 1.8$ Hz, 7-H).*



IR: CCl_4 ; 1730 cm^{-1} .

MS: $m/z(\%) = 454(\text{M}^+, 1), 436(4), 394(6), 376(4), 361(7), 329(100), 311(10), 269(9), 251(36), 235(23), 175(45), 107(88)$.

$\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_3$ (454.7) Ber. C 79.25 H 10.20
Gef. C 79.18 H 10.25

* nach 1.Ordnung interpretiert

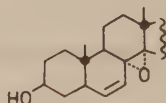
- zu Kap. 2.3 -

8,14-Epoxy-5 α ,8 α -ergosta-6,22-dien-3 β -ol (131a)

35% 131a entstanden neben 41% 131b, wenn die Eliminierung von 129c nicht rechtzeitig genug abgebrochen wurde (66 Stunden bei 80°C).

Schmp. 130-132°C (Methanol)

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ; δ = 0.79-1.07 (mk, 18H, sechs CH_3 -Gruppen); 3.45-3.92 (m, 1H, 3-H); 5.14-5.37 (mk, 3H, 6-H, 22-H, 23-H); 5.66 (A-Teil eines ABX-Spektrums, J_{AB} = 10 Hz, J_{AX} = 1.8 Hz, 7-H).^{*}



IR: CCl_4 ; 3605, 3550-3350 cm^{-1} .

MS: $m/z(\%)$ = 412(M^+ , 5), 394(12), 379(5), 361(12), 287(79), 269(34), 251(21), 107(100).

$\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_2$ (412.6) Ber. C 81.50 H 10.75
Gef. C 81.70 H 10.84

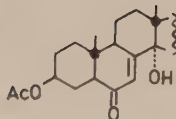
3 β -Acetoxy-14-hydroxy-5 α -ergosta-7,22-dien-6-on (132b)

Oxidation von 123b - analog zur Oxidation von 75 ausgeführt - ergab 132b (48%), die Oxidation von 131b (analog zur Oxidation von 76) wurde nur im DC-Maßstab durchgeführt. Das entstandene Produkt war einheitlich (Petrolether:Ethylacetat = 1:3) und identisch mit 132b aus 123b.

^{*} nach 1.Ordnung interpretiert

Schmp. 194-195°C (Methanol)

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ; δ = 0.68 (s, 3H, CH_3 -18); 0.78-1.05 (mk, 15H, fünf CH_3 -Gruppen); 2.02 (s, 3H, 3 β -OAc); 4.45-4.95 (m, 1H, 3-H); 5.13-5.28 (mk, 2H, 22-H, 23-H); 5.89 (d, 1H, J = 2.8 Hz, 7-H).



IR: CHCl_3 ; 3600-3300, 1720, 1670 cm^{-1} .

MS: $m/z(\%)$ = 470(M^+ , 1), 452(2), 437(5), 410(100), 367(8), 328(12), 318(11), 276(49), 257(50), 229(39), 216(65), 215(41).

$\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_4$ (470.7) Ber. C 76.55 H 9.85
Gef. C 76.43 H 9.92

38,14-Dihydroxy-5 α -ergosta-7,22-dien-6-on (132a)

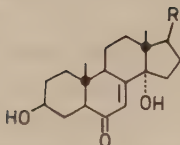
290 mg (0.62 mmol) 132b in 15 ml THF und 20 ml einer 2.5proz. Kaliumcarbonatlösung in Methanol:Wasser = 1:1 wurden 24 Stunden bei RT gerührt. Anschließend wurde mit Wasser verdünnt (Substanz fällt aus) und THF und Methanol abdestilliert. Die verbleibende wässrige Phase wurde fünfmal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten org. Phasen mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt.

Durch SC (17 g Kieselgel, Petrolether:Ethylacetat = 1:2) wurden 198 mg (75%) 132a erhalten.

Schmp. 219-222°C (Methanol)

- zu Kap. 2.3 -

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ; δ = 0.71 (s, 3H, CH_3 -18); 0.80-1.05 (mk, 15H, fünf CH_3 -Gruppen); 3.40-3.85 (m, 1H, 3-H); 5.18-5.32 (mk, 2H, 22-H, 23-H); 5.91 (d, 1H, J = 2.7 Hz, 7-H).



IR: CHCl_3 ; 3600, 3550-3300, 1665 cm^{-1} .

MS: $m/z(\%)$ = 430(12), 429(22) 428(M^+ , 11), 410(8), 396(10), 395(11), 367(6), 285(15), 276(48), 275(33), 235(98), 234(100).

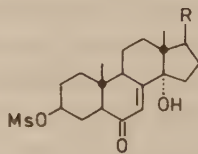
$\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_3$ (428.7) Ber. C 78.46 H 10.35
Gef. C 78.33 H 10.41

14-Hydroxy-38-mesyloxy-5 α -ergosta-7,22-dien-6-on (132c)

132a wurde analog zu 120 mesyliert, es wurden 78% 132c erhalten.

Schmp. 195-196°C (Petrolether/Dichlormethan)

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ; δ = 0.70 (s, 3H, CH_3 -18); 0.80-1.06 (mk, 15H, fünf CH_3 -Gruppen); 3.04 (s, 3H, 38-OMs); 4.45-4.90 (m, 1H, 3-H); 5.15-5.32 (m, 2H, 22-H, 23-H); 5.92 (d, 1H, J = 2.7 Hz, 7-H).



IR: CHCl_3 ; 3580-3300, 1665 1350, 1170 cm^{-1} .

MS: $m/z(\%) = 506(M^+, 2), 488(11), 473(14), 411(17),$
 $410(23), 392(32), 377(38), 362(51), 267(47),$
 $266(56), 257(28), 251(34), 216(44), 69(100).$

C29H46O6S (506.7) Ber. 506.3066
Gef. 506.3068 (MS)

3-(*tert.*-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-1-propanol (203b)

Unter Feuchtigkeitsausschluß wurde eine Lösung von 0.38 g (5.0 mmol) 1,3-Propandiol und 1.49 g (6.0 mmol) Dibutylzinn-oxid in 100 ml Toluol 14 Stunden am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Anschließend wurden 50 ml Toluol abdestilliert. Nach Abkühlen auf RT wurden nacheinander 0.97 g (3.0 mmol) Tetrabutylammoniumbromid und 1.64 g (1.54 ml, 6 mmol) *tert.*-Butyldiphenylchlorsilan zugesetzt und sieben Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen und Zugabe von 100 ml Diethylether wurde dreimal mit je 80 ml 1 N HCl und dreimal mit je 50 ml Wasser gewaschen. Die org. Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt.

SC (20 g Kieselgel, Petrolether:Ethylacetat = 3:1 ergab 1.43 g (91%) 203b (farbloses Öl).

$^1\text{H-NMR}$: (80 MHz, CDCl_3), δ = 1.08 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 1.64-2.00 (m, 2H, $\text{CH}_2=2$); 2.20-2.45 (m, 1H, OH, tauscht mit D_2O aus); 3.74-4.00 (m, 4H, $\text{CH}_2=1$, $\text{CH}_2=3$); 7.35- 7.80 (mk, 10H, aromat. H).



IR: CCl_4 , 3650, 3540, 1110, 700 cm^{-1} .

MS: $m/z(\%)$ = 257($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$, 12), 229(5), 199(69), 179(52), 83(65), 55(100).

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$ (314.5)

Ber. C 72.56 H 8.33

Gef. C 72.59 H 8.29

[3-(*tert*,-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-propyl]-methan-sulfonat (204b)

Unter Feuchtigkeitsausschluß wurde eine bei 0°C gerührte Lösung von 942 mg (2 mmol) 203b und 1.53 g (2.1 ml, 15 mmol) Triethylamin in 25 ml Dichlormethan mit 0.83 g (0.56 ml, 7.2 mmol) Methansulfonylchlorid versetzt. Nach drei Stunden wurde in 20 ml Wasser gegossen und dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit. SC (17 g Kieselgel, Petrolether:Ethylacetat = 3:1) ergab 1.12 g (96 %) 204b (farbloses Öl).

¹H-NMR: 80 MHz, CDCl₃, δ = 1.08 (s, 3H, SiC(CH₃)₃); 1.80-2.13 (m, 2H, CH₂-2); 2.98 (s, 3H, CH₃-S); 3.80 (t, 2H, J = 5.8 Hz, CH₂-3); 4.43 (t, 2H, J = 6.2 Hz, CH₂-1); 7.30-7.80 (mk, 10 H, aromat. H).



IR: CCL₄, 1360, 1340, 1175, 1100, 700 cm⁻¹.

MS: m/z(%) = 335([M-C₄H₉]⁺, 3), 277(18), 217(5), 199(12), 183(17), 83(57), 41(100).

C ₂₀ H ₂₈ O ₄ SSi (392.6)	Ber. C 61.19	H 7.19
	Gef. C 61.20	H 7.22

1-Brom-3-(*tert*,-butyldiphenylsilanyloxy)-propan (199b)

Unter Feuchtigkeitsausschluß wurde eine gerührte Lösung von 8.02 g (5.4 ml, 0.06 mol), 3-Brompropanol, 7.98 g (11 ml, 0.078 mol) Triethylamin und 0.6 g (2.5 mmol) Dimethylaminopyridin in 25 ml Dichlormethan bei RT mit 19.7 g (18.7 ml,

- zu Kap. 2.8.2 -

0.072 mol) *tert.*-Butyldiphenylchlorsilan versetzt. Nach 19 Stunden wurde in 120 ml Dichlormethan:Wasser = 1:1 gegossen, die organische Phase abgetrennt und die Wasserphase noch einmal mit 60 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. SC (70 g Kieselgel, Petrolether:Ethylacetat = 1:1) ergab 21.5 g (95 %) **199b** (farbloses Öl).

¹H-NMR: 80 MHz, CDCl₃, δ = 1.09 (s, 9H, Si(CH₃)₃); 1.90-2.27 (m, 2H, CH₂-2); 3.60 (t, 2H, J = 6.4 Hz, CH₂-1); 3.80 (t, 2H, J = 5.6 Hz, CH₂-3); 7.32-7.76 (mk, 10H, aromat. H).



IR: CCl₄, 1110, 700 cm⁻¹.

MS: m/z(%) = 321 [M-C₄H₉]⁺(29), 319(32), 293(19), 291(23), 263/78), 183(100).

C ₁₉ H ₂₈ BrOSi (377.4)	Ber. C 60.47	H 6.68
	Gef. C 60.51	H 6.60

1-Brom-3-(dimethyl-thexyl-silanyloxy)-propan (**199a**)

199a wurde analog zu **199b** hergestellt, es wurden 88 % **199a** (farbloses Öl) nach Destillation (Kugelrohrföfen, 12 Pa, 90-100°C) erhalten.

¹H-NMR: 80 MHz, CDCl₃, δ = 0.09 (s, 6H, Si(CH₃)₂); 0.81 (s, 6H, SiC(CH₃)₂); 0.86 (d, 6H, J = 6.2 Hz, (CH₃)₂CH);



1.58 (q, 1H, J = 6.2 Hz, CH₂-Thexyl); 1.81- 2.17 (m, 2H, CH₂-2); 3.49 (t, 2H, J = 6.2 Hz, CH₂-1); 3.70 (t, 2H, J = 5.6 Hz, CH₂-3).

IR: CCl₄, 1100 cm⁻¹.

MS: m/z(%) = 267(1), 265(1), 197(100), 195(99), 169(82), 167(84), 139(94), 137(85), 115(88).

C₁₁H₂₅BrOSi (281.3) Ber. C 49.97 H 8.96
Gef. C 49.89 H 9.00

1-(*tert.*-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-3-iod-propan (200b)

21.5 g (0.056 mol) Bromid 199b und 16.8 g (0.112 mol) Natriumiodid in 120 ml Aceton abs. wurden fünf Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde vom Niederschlag abdekantiert, mit 30 ml Diethylether verdünnt, filtriert und eingeeengt. Es wurde mit 50 ml Diethylether aufgenommen, einmal mit 0.1 N Natriumthiosulfatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Es wurden 23.3 g (98 %) 200b (farbloses Öl) erhalten, die ohne weitere Reinigung eingesetzt wurden.

¹H-NMR: 80 MHz, CDCl₃, δ = 1.08 (s, 9H, SiC(CH₃)₃); 1.82-2.22 (m, 2H, CH₂-2); 3.37 (t, 2H, J = 6.8 Hz, CH₂-3); 3.74 (t, 2H, J = 5.8 Hz, CH₂-1); 7.30-7.80 (mk, 10H, aromat. H).



IR: CCl₄, 1110, 700 cm⁻¹.

MS: m/z(%) = 367 [M-C₄H₉]⁺(72), 339(10), 309(100), 183(79).

- zu Kap. 2.8.2 -

$C_{11}H_{25}IOSi$ (424.4)

Ber. C 53.77 H 5.94

Gef. C 53.80 H 5.95

1-(Dimethyl-thexyl-silanyloxy)-3-iod-propan (200a)

200a wurde aus 199a - analog zu 200b - hergestellt. Es wurden 93 % 200a (farbloses Öl) erhalten.

1H -NMR: 80 MHz, $CDCl_3$, δ = 0.10 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$); 0.82 (s, 6H, $SiC(CH_3)_2$); 0.92 (d, 6H, J = 6.2 Hz, $(CH_3)_2CH$); 1.58 (q, 1H, J = 6.2 Hz, CH -Thexyl); 1.80-2.14 (m, 2H, CH_2-2); 3.27 (t, 2H, J = 6.4 Hz, CH_2-3); 3.63 (t, 2H, J = 6.0 Hz, CH_2-1).



IR: CCl_4 , 1095 cm^{-1} .

MS: $m/z(\%)$ = 243 ($[M-C_6H_{13}]^+$, 100), 215(59), 185(62), 115(83).

$C_{11}H_{25}IOSi$ (328.3)

Ber. C 40.24 H 7.68

Gef. C 40.28 H 7.64

6-(tert.-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-2-hexanon (195b)

Eine gerührte Lösung von 1.17 g (11 mmol) Acetondimethylhydrazon¹³¹ (206) in 35 ml THF wurde bei $-78^\circ C$ unter Feuchtheitsausschluß mit 7.43 ml n-Butyllithiumlösung (1.43 M in Hexan), 10 mmol) tropfenweise versetzt. Nach 30 Minuten wurden 4.24 g (10 mmol) Iodid 200b in 5 ml THF zugetropft. Während drei Stunden wurde auf RT erwärmt. Die Reaktionslö-

sung wurde in 100 ml Wasser gegossen, dreimal mit je 70 ml Diethylether extrahiert und die vereinigten org. Phasen wurden eingeeengt. Das ölige Reaktionsgemisch wurde anschließend in 100 ml THF und 5 ml Wasser gelöst, mit 2.0 g (10.5 mmol) p-Toluolsulfonsäure versetzt und 30 Minuten gerührt. Nach Zugabe von 1.5 g gemörsertem Kaliumcarbonat wurde ca. 2/3 des Lösungsmittels abdestilliert, das Reaktionsgemisch in 80 ml Wasser gegossen und dreimal mit je 30 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden einmal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Durch SC (60 g Kieselgel, Petrolether:Ethylacetat = 15:1) wurden 3.20 g (94 %) 195b (farbloses Öl) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 , δ = 1.05 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 1.50-1.80 (mk, 4H, CH_2 -4, CH_2 -5); 2.13 (s, 3H, CH_3 -1); 2.43 (t, 2H, J = 6.2 Hz, CH_2 -3); 3.68 (t, 2H, J = 5.8 Hz, CH_2 -6); 7.30-7.80 (mk, 10H, aromat. H).



IR: CCL_4 ; 1715, 1110, 700 cm^{-1} .

MS: $m/z(\%)$ = 297($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$, 14), 199(31), 55(100).

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$ (354.6)

Ber. C 74.53 H 8.53

Gef. C 74.48 H 8.50

6-(Dimethyl-thexyl-silanyloxy)-2-hexanon (195a)

195a wurde aus 206 und 200a - analog zu 195b - dargestellt.
Durch SC (Petrolether:Ethylacetat = 10:1) wurden 75 % 195a
(farbloses Öl) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 , δ = 0.10 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 0.85 (s, 6H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_2$); 0.90 (d, 6H, $\text{J} = 6.2$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$);
1.30-1.90 (mk, 5H, CH-Thexyl, CH_2 -4, CH_2 -5); 2.14 (s, 3H, CH_3 -1); 2.46 (t, 2H, $\text{J} = 6.4$ Hz, CH_2 -3);
3.60 (t, 2H, $\text{J} = 5.8$ Hz, CH_2 -6).



IR: CCl_4 , 1715, 1100 cm^{-1} .

MS: m/z (%) = 173($[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_{13}]^+$, 68), 155(14), 131(56), 75(100).

$\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$ (258.5)

Ber. C 65.06 H 11.70

Gef. C 64.98 H 11.55

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Allylalkohole 176a, 176b, 207a und 207b

Unter Feuchtigkeitsausschluß wurden in einem 1-l-Dreihalskolben mit kühlbarem Tropftrichter, KPG-Rührer und Rückflußkühler (-20°C) 19.47 g (0.8 mol) Magnesiumspäne mit THF gerade bedeckt und mit einem Körnchen Iod angeätzt. Unter Rühren wurden 3 g (0.028 mol) Vinylbromid in 2 ml THF zugesetzt und vorsichtig mit dem Föhn erwärmt, bis die Reaktion ansprang. Nach langsamer Zugabe von 175 ml THF wurden 100.7 g ((0.94 mol) Vinylbromid in 50 ml THF so zugetropft, daß die Reaktionslösung schwach siedete. Anschließend wurde 15 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Bei RT wurden 0.58 mol des entsprechenden Ketons (175a, 175b, 195a und 195b), gelöst in 100 ml THF, zugetropft. Nach zweistündigem Erhitzen unter Rückfluß wurden 25 g zerstoßenes Eis und danach 150 ml ges. Ammoniumchloridlösung zugegeben. Es wurde dreimal mit je 150 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit 5 proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. 176a und 176b wurden ohne weitere Reinigung weiterverwendet. Eine analytische Probe wurde an Kieselgel mit Petrolether:Ethylacetat = 8:1 gereinigt. 207a und 207b wurden durch SC (30 g Kieselgel pro g Substanz, Petrolether:Ethylacetat = 8:1) gereinigt.

GC-Bedingungen:

Säule:	OV-17, $l=10$ m, $D_i=0.28$ mm
Split:	1:100
Vordruck:	0.15 bar H_2
Temp. ($^{\circ}\text{C}$):	Inj. 100; Det. 250; Säule(176a) 40, (176b) 70
Reinheit:	176a > 99%, 176b > 99%

Tab. 3

Verbindung	%	Summen- Ausb. formel (Molmasse)	Analyse	
			C	H
176a (R,S)-3-Methyl-1-hepten-3-ol	97	C ₈ H ₁₆ O (128.2)	Ber. 74.94 Gef. 75.00	12.58 12.60
176b 5-Vinyl-5-nona-nol	99	C ₁₁ H ₂₂ O (170.3)	Ber. 77.58 Gef. 77.46	13.02 13.08
207b (R,S)-7-(<i>tert.</i> -Butyl-diphenyl-silanyloxy)-3-methyl-1-hepten-3-ol	95	C ₂₄ H ₃₄ O ₂ Si (382.6)	Ber. 75.34 Gef. 75.22	8.96 8.87
207a (R,S)-7-(Dimethyl-thexyl-silanyloxy)-3-methyl-1-hepten-3-ol	90	C ₁₆ H ₃₄ O ₂ Si (286.5)	Ber. 67.07 Gef. 67.10	11.96 11.72



	R ¹	R ²
176a	CH ₃	C ₄ H ₉
176b	C ₄ H ₉	C ₄ H ₉
207a	CH ₃	(CH ₂) ₅ CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ Th
207b	CH ₃	(CH ₂) ₅ CH ₂ OSiC(CH ₃) ₃ Ph

Tab. 4

	IR (CCl ₄) (cm ⁻¹)	MS (m/z(%))	¹ H-NMR (80 MHz, CDCl ₃), δ-Werte, ABX-Teil: Koppl. {J _{AB} }, {J _{AX} }, {J _{BX} } =
176a	3600 3500- 3300 1630	113(11) 101(6) 71(100)	0.88 (m, 3H, CH ₃ -7); 1.25 (s, 3H, CH ₃ an C-3); 1.01-1.60 (mk, 7H, CH ₂ , OH); 5.01, 5.15 und 5.90 (ABX-Spektrum, 1.5, 17.5, 9.1 Hz, vinyl. H)
176b	3600 3500- 3300 1635	152(0.3) 143(4) 113(100) 95(12)	0.88 (mk, 6H, CH ₃), 1.10-1.60 (mk, 12H, CH ₂); 5.06, 5.15 und 5.83, (ABX-Spektrum, 1.9, 17.4, 10.3 Hz, vinyl. H)
207b	3600 1105 700	325(2) 307(2) 199(84) 109(100)	1.07 (s, 9H, SiC(CH ₃) ₃); 1.29 (s, 3H, CH ₃); 1.35-1.73 (mk, 7H, CH ₂ , OH); 3.60-3.80 (m, 2H, CH ₂ -7); 5.05, 5.20 und 5.94 (ABX-Spektrum, 1.7, 17.2, 10.2 Hz, vinyl. H); 7.30-7.80 (mk, 10H, aromat. H)
207a	3600 3500- 3300 1090	272(0.3) 201(4) 131(28) 109(100)	0.06 (s, 6H, Si(CH ₃) ₂); 0.82 (s, 6H, SiC(CH ₃) ₂); 0.87 (d, 6H, J = 2 Hz, (CH ₃) ₂ CH); 1.27 (s, 3H, CH ₃ an C-3); 1.35-1.66 (mk, 8H, CH ₂ , OH, CH-thexyl); 3.45-3.67 (m, 2H, CH ₂ -7); 5.01, 5.17 und 5.91 (ABX-Spektrum, 1.5, 17.3, 10.6 Hz, vinyl. H)

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Hydroformylierung der
Allylalkohole 147, 176a, 176b, 207a und 207b**

In einem 300 ml-Autoklaven mit Rühr- und Heizvorrichtung wurden unter Feuchtigkeitsausschluß 0.24 mol des jeweiligen Allylalkohols, 1.81 g (2.5 ml, 0.018 mol) Triethylamin und 117 mg (0.17 mmol) Bis-(triphenylphosphin)-carbonyl-rhodium-I-chlorid in 100 ml abs. Benzol mit einem Wasserstoff/Kohlenmonoxid-Gasgemisch (1:1) bei 80°C und einem Anfangsdruck von 80 atm bis zur Beendigung des Druckabfalls behandelt. Anschließend wurde das Lösungsmittel abdestilliert. 149 wurde destilliert (70-72°C, 2.1 kPa), 177a, 177b, 208a und 209b wurden durch SC (Petrolether:Ethylacetat = 7:1) gereinigt. 177a, 208a und 208b fielen als 1:1 Diastereomerenmisch an und wurden als solches charakterisiert.

Tab. 5

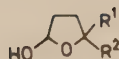
	Verbindung	% Ausb.	Summen- formel (Molmasse)	Analyse	
				C	H
149	(RS)-5,5-Dimethyl- tetrahydrofuran- 2-ol	80	$C_6H_{12}O_2$ (116.2)	-	-
177a	(±)-5c-Butyl-5t-methyl- tetrahydrofuran-2r-ol und (±)-5t-Butyl-5c-me- thyl-tetrahydrofuran- 2r-ol	70	$C_9H_{18}O_2$ (158.2)	Ber. 68.31 Gef. 68.19	11.47 11.30
177b	(RS)-5,5-Dibutyl- tetrahydrofuran- 2-ol	85	$C_{12}H_{24}O_2$ (200.3)	Ber. 71.95 Gef. 71.88	12.08 12.00
208b	(±)-5c-(4-tert.-Butyl-di- phenyl-silanyloxy-but-1-yl)- 5t-methyl-tetrahydrofuran- 2r-ol und (±)-5t-(4-tert.- Butyl-diphenyl-silanyloxy- but-1-yl)-5c-methyl-tetra- hydrofuran-2r-ol	85	$C_{28}H_{36}O_3Si$ (412.6)	Ber. 72.77 Gef. 72.84	8.79 8.83
208a	(±)-5c-(4-Dimethyl-thexyl-si- lanyloxybut-1-yl)-5t-methyl- tetrahydrofuran-2r-ol und (±)-5t-(4-Dimethyl-thexyl-si- lanyloxy-but-1-yl)-5c-methyl- tetrahydrofuran-2r-ol	85	$C_{17}H_{36}O_3Si$ (316.6)	Ber. 64.50 Gef. 64.46	11.46 11.39

Tab. 6

	IR(CCl ₄) (cm ⁻¹)	MS (m/z(%))	¹ H-NMR (80 MHz, CDCl ₃), δ -Werte [] bezeichnet das Integrationsverhältnis**
177a [*]	3610 3500- 3300	143(7) 140(6) 113(25) 101(100)	0.88 (mk, [6], CH ₃ ''-Signale); 1.00- 1.80 (mk, [18]); 1.10 (s, [3]) und 1.33 (s, [3], CH ₃ '-Signale); 1.80-2.10 (mk, [8], CH ₂ -Signale); 3.47 (m, [1]); 3.67 (m, [1], OH-Signale, tauschen mit D ₂ O aus); 5.44 (mk, [2], 2-H-Signale)
177b	3610 3500- 3300	143(100) 125(8) 113(40)	0.89 (mk, 6H, zwei CH ₃ -Signale); 1.10-2.00 (mk, 16H, CH ₂); 3.71 (m, 1H, OH, tauscht mit D ₂ O aus); 5.44 (m, 1H, 2-H)
208b [*]	3610 3500- 3300 1110	355(2) 337(25) 199(100)	1.04 (mk, [18], Si(CH ₃) ₃ -Signale); 1.12 (s, [3]), 1.35 (s, [3], CH ₃ '-Signale); 1.20-2.00 (mk, [20], CH ₂ -Signale); 2.46 (m, [1]), 2.60 (m, [1], OH-Signale); 3.77 (mk, [4], CH ₂ -OSi-Signale); 5.44 (mk, [2], 2-H-Signale); 7.30-7.80 (mk, [20], aromat. H-Signale)
208a [*]	3610 3500- 3300 1100	213(20) 185(6) 75(100)	0.06 (mk, [12], Si(CH ₃) ₂ -Signale); 0.82 (mk, [12], Si(CH ₃) ₂ -Signale); 0.87 (mk, [12], (CH ₃) ₂ CH-Signale); 1.00-2.05 (mk, [28]) darin 1.12 (s, [3]) und 1.37 (s, [3], CH ₃ '-Signale); 2.50-3.00 (mk, [2], OH-Signale); 3.57 (mk, [4], CH ₂ -OSi-Signale); 5.45 (mk, [2], 2-H-Signale)

* Stereoisomerengemisch

** Die C- und H-Atome der Seitenketten sind der Übersichtlichkeit wegen wie in der nebenstehenden Formel (R' und R'') bezeichnet.



	R'	R''
177a	CH ₃	C ₆ H ₅
177b	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
208b	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₂ OSiPh ₂ C(CH ₃) ₃
208a	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ Th

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Dehydratisierung der Tetrahydrofuran-2-ole 149, 177a und 177b

Ein Quarzrohr (Länge 20 cm, Innendurchmesser 1 cm) wurde zu einem Drittel seines Querschnitts mit Aluminiumoxidpulver (Fa. Woelm, neutral, für DC) gefüllt (das Herausrutschen des Pulvers wurde durch Glaswolle an beiden Enden verhindert). In das um ca. 15° zur Waagerechten geneigte und in einem Pyrolyseofen auf 280°C geheizte Rohr wurden bei dem in Tab. 7 angegebenen Druck 7.5 mmol des jeweiligen Tetrahydrofuran-2-ols aus einem Tropftrichter mit Druckausgleich während einer Stunde getropft. Die Reaktionsprodukte wurden in einem auf -78°C gekühlten Zweihalskolben aufgefangen (die Verbindung der einzelnen Glasgeräte wurde durch 90° Glasrohrwinkel mit Schliffen hergestellt). Das Reaktionswasser wurde abpipettiert und die organische Phase mit dem gleichen Volumen Diethylether verdünnt. Nach Filtration wurde fraktioniert (Bedingungen siehe Tab. 7). Die Reinheit von 178a und 178b wurde gaschromatographisch überprüft.

GC-Bedingungen:

Säule:	OV-17, l=10 m. D _i =0.28 mm
Temp.(°C):	Inj. 100, Det. 250, Säule (178a): 7 min. isotherm 40 - 5/min. - 150; (178b): 75 - 5/min. - 150
Split:	1:100
Vordruck:	0.15 bar H ₂
Schreiber:	0.5 cm/min
Reinheit:	178a: 99 %; 178b: 97 %

Dehydratisierung von 208a und 208b

Es wurde ein Kugelrohrföfen (Fa.Büchi, GKR 50) verwendet. In der Heizzone befanden sich ein mit 3.5 mmol 208a bzw. 208b

beschickter Rundkolben und eine mit Aluminiumoxid (wie oben) zu einem Drittel ihres Querschnitts gefüllte 10-cm-Vigreuxkolonne. Bei 250°C und dem in Tab. 7 angegebenen Druck wurde das Edukt aus dem Rundkolben herausdestilliert und die Reaktionsprodukte in einem Schliffkölbchen außerhalb der Heizzone (gekühlt auf 0°C) aufgefangen. Sie wurden in Dichlormethan aufgenommen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und durch SC (Petrolether:Ethylacetat = 40:1) gereinigt.

Tab. 7

	Verbindung	% Ausb.	Reakt. druck (kPa)	Siede- bereich (°C, kPa)	Summen- formel (Molmasse)	Analyse	
						C	H
141	2,2-Dimethyl-2, 3-dihydrofuran	60	8.0	70-77 (101)	C ₆ H ₁₀ O (98.1)	-	
178a	(RS)-2-Butyl-2- methyl-2,3-di- hydrofuran	72	5.3	55-60 (2.66)	C ₉ H ₁₆ O (140.1)	a)	
178b	2,2-Dibutyl-2, 3-dihydrofuran ^{a)}	66	2.0	72-80 (0.52)	C ₁₂ H ₂₂ O (182.2)	Ber. 79.06 Gef. 78.97	12.16 12.20
194b	(RS)-2-(4-tert.- Butyldiphenylsi- lanyloxy-butyl)- 2-methyl-2,3- dihydrofuran	48 ^{b)}	0.1	-	C ₂₈ H ₃₄ O ₂ Si (394.6)	Ber. 76.09 Gef. 76.10	8.68 8.60
194a	(RS)-2 (4-Dime- thylthexylsila- nyloxy-butyl)- 2-methyl-2,3- dihydrofuran	38 ^{b)}	0.4	-	C ₁₇ H ₃₄ O ₂ Si (298.5)	Ber. 68.39 Gef. 68.43	11.48 11.51

a) Ber. 140.1201 Gef. 140.1206 (Hochauflösung)

b) nicht optimiert

	IR(CCL ₄) (cm ⁻¹)	MS (m/z(%))	¹ H-NMR (80 MHz, CDCl ₃), δ -Werte
178a	3090	140(28)	0.95 (m, 3H, CH ₃ -Butyl); 1.15-1.75 (mk, 9H)
	1620	125(4)	darin 1.33 (s, 3H, CH ₃ an C-2); 2.30-2.50 (m,
	1160	97(52)	2H, CH ₂ -3); 4.77 (m, 1H, 4-H); 6.21 (m, 1H,
		83(100)	5-H)
178b	3095	182(16)	0.93 (mk, 6H, zwei CH ₃); 1.15-1.75 (mk, 12H,
	1620	153(6)	CH ₂); 2.39 (t (dd), 2H, J _{3,4} = 2.6 Hz, CH ₂ -3);
	1160	140(12)	4.74 (dt, 1H, J _{4,5} = 2.6 Hz, 4-H); 6.22 (dt,
		125(100)	1H, 5-H)
194b	3060	337(35)	1.06 (s, 9H, Si(CH ₃) ₃); 1.30 (s, 3H, CH ₃ an
	3040	259(22)	C-2); 1.40-1.75 (mk, 6H, CH ₂); 3.45 (m, 2H,
	1615	199(100)	CH ₂ -OSi); 2.29 (3-H), 2.46 (3'-H), 4.72 (4-H);
	1100		und 6.21 (5-H); CH ₂ -3, 4-H und 5-H bilden ein
	700		ABXY-System, die Kopplungskonst. wurden durch ein
			Entkoppl.-experim. bestimmt: J _{3,3'} = 15 Hz,
			J _{3,4} = J _{3',4} = 2.2 Hz, J _{3,5} = J _{3',5} =
			2.6 Hz); 7.30-7.80 (mk, 10H, aromat. H)
194a	1620	213(16)	0.06 (s, 6H, Si(CH ₃) ₂); 0.82 (s, 6H, Si(CH ₃) ₂);
	1095	157(18)	0.86 (d, 6H, J = 6.2 Hz, CH(CH ₃) ₂); 1.29 (s, 3H,
		75(100)	CH ₃ an C-2); 1.35-1.70 (mk, 7H); 2.10-2.65 (mk,
			2-H, CH ₂ -3); 3.45-3.70 (m, 2H, CH ₂ -OSi); 4.72 (m,
			1H, 4-H); 6.17 (m, 1H, 5-H)



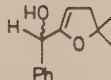
	R ¹	R ²
178a	CH ₃	C ₆ H ₅
178b	C ₆ H ₅	"
194b	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₂ OSi(CH ₃) ₃ Ph ₂
194a	"	(CH ₂) ₃ CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ Th

(RS)-5-[(Hydroxy-phenyl)-methyl]-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-furan ((±)-151)

Unter Feuchtigkeitsausschluß wurden 440 mg (0.53 ml, 4.5 mmol) 141 in 3 ml THF und 360 mg (0.47 ml, 3.1 mmol) TMEDA bei -78°C tropfenweise mit 1.9 ml n-Butyllithiumlösung (1.6 M in Hexan, 3.1 mmol) versetzt. Unter Erwärmung auf RT wurde zwei Stunden gerührt. Bei -78°C wurden dann 318 mg (0.3 ml, 3 mmol) Benzaldehyd in 3 ml THF zugetropft und unter Erwärmung auf 0°C eine Stunde gerührt. Die klare Reaktionslösung wurde in einen Scheidetrichter mit 15 ml ges. Natriumchloridlösung übergeführt und dreimal mit je 15 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit.

ND-SC (B-Säule, Petrolether:Ethylacetat:Triethylamin = 10:1:0.03) ergab 540 mg (88%) sehr zersetzliches (±)-151 als farbloses Öl.

¹H-NMR: 80 MHz, CDCl₃; δ = 1.35 (s, 6H, zwei CH₃); 2.46 (m, 2H, CH₂-3); 2.32 (m, 1H, OH, tauscht mit D₂O aus); 4.55 (m, 1H, 4-H); 5.18 (s, 1H, HO-C-H); 7.25-7.50 (mk, 5H, arom. H).



IR: CCl₄; 3600-3300, 1660 cm⁻¹.

MS: m/z(%) = 204 (M⁺, 52), 186(6), 171(19), 148(16), 143(22), 118(23), 107(49), 97(100).

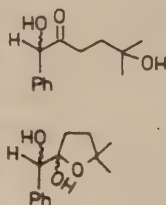
C₁₃H₁₆O₂ (204.2) Gef. 204 (M⁺, MS)

Oxymercurierung und Demercurierung von (+)-151

Zu 160 mg (0.5 mmol) Quecksilberacetat, in 0.5 ml Wasser und 0.5 ml THF suspendiert, wurden 102 mg (0.5 mmol) (+)-151 in 0.5 ml THF getropft. Die Reaktionslösung entfärbte sich dabei sofort und wurde klar. Nach zehn Minuten Rühren bei RT wurden 0.5 ml 3 M Natriumhydroxidlösung und 0.5 ml eines 1:1 Gemisches aus 3 M Natriumhydroxidlösung und 0.5 M Natriumborhydridlösung zugegeben und weitere zehn Minuten gerührt (Quecksilber fällt aus). Die Wasserphase wurde mit Natriumchlorid gesättigt und die THF-Phase abgetrennt. Die Wasserphase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. SC (15 g Kieselgel, Petrolether:Aceton = 7:1) lieferte 96 mg eines öligen Gemisches aus (+)-152 und (+)-153.

Alle folgenden spektroskopischen Angaben stammen vom Gemisch aus (2E)-[3-(Hydroxy-phenyl)-methyl]-5,5-dimethyl-tetrahydrofuran-2-ol ((+)-152) und (RS)-1,5-Dihydroxy-5-methyl-1-phenyl-2-hexanon ((+)-153), das nicht zu trennen war bzw. ein Gleichgewicht bildete.

¹H-NMR: 80 MHz, CDCl₃^{*}; δ = 1.13 (mk, [20]) und 1.30 (mk, [13], CH₃-Signale); 4.64 (mk, [4], Ph-C-H von (+)-152); 5.14 (s, [1], 1-H von (+)-153); 7.20-7.60 (mk, [27], arom. H).



Im 100.62 MHz ¹³C-NMR-Spektrum (DEPT) waren neben den Signalen aromatischer C-Atome die Signale von jeweils 6 Methyl-C-Atomen, 6 Methylen-C-Atomen, 6 Methin-C-Atomen sowie das Signal eines C=O-Atoms zu erkennen. Das Spektrum

* [] bezeichnet das Integrationsverhältnis

belegte, daß drei Verbindungen (Racemate) im Gemisch vorhanden waren.

IR: CCl_4 ; 3600-3300, 1700 (schwach) cm^{-1} .

Direkte Reduktion von (+)-151 mit Natriumborhydrid

Zu 160 mg (0.5 mmol) Quecksilberacetat, suspendiert in 0.5 ml Wasser und 0.5 ml THF, wurden bei RT 81 mg (0.4 mmol) (+)-151 in 0.8 ml THF getropft. Zu der nun klaren und farblosen Lösung wurden nach zehn Minuten 0.5 ml 3 M Natriumhydroxidlösung und 1 ml eines 1:1 Gemisches aus 3 M Natriumhydroxidlösung und 0.5 M Natriumborhydridlösung gegeben und drei Stunden bei RT gerührt. Nach DC-Kontrolle (Petrolether:Aceton = 2:1) wurden noch weitere 0.5 ml des Reduktionsgemisches zugegeben, noch 14 Stunden gerührt und wie oben aufgearbeitet.

SC (10 g Kieselgel, Petrolether:Aceton = 7:1) ergab 46 mg (58%) öliges Gemisch der diastereomeren Triole (+)-156. Da dieses Gemisch weder im 80 MHz- ^1H -NMR einen doppelten Signalsatz zeigte, noch chromatographisch getrennt werden konnte, erfolgte die Charakterisierung über die Acetonide.

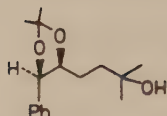
(1RS,2SR)-1,2-Isopropylidendioxy-5-methyl-1-phenyl-5-hexanol ((+)-155) und (1SR,2RS)-1,2-Isopropylidendioxy-5-methyl-1-phenyl-5-hexanol ((+)-154)

Unter Feuchtigkeitsausschluß wurden 160 mg (0.72 mmol) (+)-156 in 10 ml abs. Aceton bei RT unter Rühren mit 0.1 ml einer Lösung versetzt, die 0.1 ml Bortrifluorid-Etherat in 5 ml abs. Aceton enthielt. Nach 30 Minuten wurde eine Spatelspitze Kaliumcarbonat zugegeben, filtriert und eingeengt.

ND-SC (B-Säule, Petrolether:Aceton = 5:1) ergab 84 mg (48%) (+)-154 und 86 mg (49%) (+)-155.

(±)-154

¹H-NMR: 80 MHz, CDCl₃; δ = 1.05 (s, 3H, CH₃); 1.08 (s, 3H, CH₃); 1.10-1.50 (mk, 4H, CH₂-3, CH₂-4); 1.49 (d, 3H, J = 0.6 Hz, W-Kopplung, CH₃-Acetonid); 1.59 (m, 1H, OH, tauscht mit D₂O aus); 1.66 (d, 3H, J = 0.6 Hz, W-Kopplung, CH₃-Acetonid); 4.20-4.40 (m, 1H, 2-H); 5.23 (d, 1H, J = 6.0 Hz, 1-H); 7.34 (mk, 5H, aromat. H).



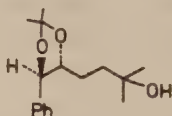
IR: CCl₄; 3600-3300 cm⁻¹.

MS: m/z(%) = 249(1), 191(8), 189(6), 148(100), 91(44).

C₁₆H₂₄O₃(264.3) Ber. C 72.69 H 9.15
Gef. C 72.58 H 9.10

(±)-155

¹H-NMR: 80 MHz, CDCl₃; δ = 1.23 (s, 6H, CH₃); 1.53 (s, 3H) und 1.59 (s, 3H, zwei CH₃-Acetonid); 3.65-3.95 (m, 1H, 2-H); 4.58 (d, 1H, J = 9.0 Hz, 1-H); 7.39 (mk, aromat. H).



IR: CCl₄; 3600-3500 cm⁻¹.

MS: m/z(%) = 249(1), 191(13), 148(100), 133(16), 91(46).

C₁₆H₂₄O₃(264.3) Ber. C 72.69 H 9.15
Gef. C 72.59 H 9.08

(20R)-38,20,25-Trihydroxy-cholest-5-en-22-on (159)

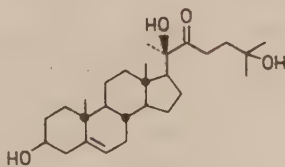
980 mg (1.15 ml, 10.0 mmol) 141 in 10 ml THF wurden bei -78°C unter Feuchtigkeitsausschluß tropfenweise mit 4.36 ml tert.-Butyllithiumlösung (1.6 M in Pentan, 7 mmol) versetzt und unter Erwärmung auf 0°C zwei Stunden gerührt. Bei -78°C wurden 600 mg (1.89 mmol) 157 in 20 ml THF zugetropft. Nach einer Stunde wurde auf RT erwärmt und noch eine Stunde gerührt. Es wurde mit 80 ml Wasser versetzt und dreimal mit je 80 ml Diethylether extrahiert; die vereinigten org. Phasen wurden mit 5proz. Ammoniumchloridlösung und mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit.

Durch ND-SC (B-Säule, Petrolether:Ethylacetat = 2:1, danach 1:1) wurden 93 mg (15%) 157, 430 mg Gemisch aus 158 und 159 sowie 140 mg 159 erhalten. Gesamtausbeute (158 und 159 bez. auf den 80proz. Umsatz von 52: 90%). Auch durch längere Reaktionszeiten bzw. größeren Überschuß an Reagenz konnte der Umsatz nicht verbessert werden.

Wurden 150 mg Gemisch aus 158 und 159 in 10.5 ml THF:Wasser = 20:1 mit 0.5 ml 0.1 N Salzsäure 30 Minuten bei RT gerührt, anschließend mit gemörsertem Kaliumcarbonat versetzt, filtriert und eingeeengt, so konnten durch SC (23 g Kieselgel, Petrolether:Ethylacetat = 2:1) 105 mg (70%) 159 erhalten werden.

Schmp. $186-189^{\circ}\text{C}$ (Aceton)

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ; δ = 0.91 (s, 3H, CH_3 -18); 1.01 (s, 3H, CH_3 -19); 1.23 (s, 6H, CH_3 -26, CH_3 -27); 1.46 (s, 3H, CH_3 -21); 2.50-2.80 (mk, 2H, CH_2 -23); 3.30-3.75 (m, 1H, 3-H); 3.90 (s, 1H, OH, tauscht mit D_2O aus); 5.32 (m, $W_{1/2}$ = 8 Hz, 1H, 6-H).



IR: KBr-Preßling; 3600-3200, 1690 cm^{-1} .

MS: $m/z(\%) = 414([M-H_2O]^+, 0.8), 399(2), 381(2.5), 317(92), 299(63), 281(17), 255(17), 229(8), 199(9), 159(37), 113(55), 43(100)$.

$\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_4$ (432.6) Ber. C 74.96 H 10.25
Gef. C 74.81 H 10.16

Reduktion von 159 mit Natriumborhydrid

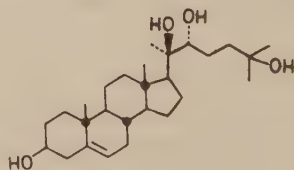
Zu 110 mg (2.8 mmol) Natriumborhydrid in 0.35 ml Wasser und 0.4 ml Sproz. Natriumhydroxidlösung wurden bei RT 80 mg (0.18 mmol) 159 in 5 ml THF gegeben und 16 Stunden gerührt. Anschließend wurde mit Wasser versetzt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden einmal mit Sproz. Ammoniumchloridlösung und einmal mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt.

ND-SC (A-Säule, Petrolether:Ethylacetat:Ethanol = 30:30:1) ergab 16 mg (20%) 162 und 48 mg (59%) 161.

(20R,22R)-Cholest-5-en-3 β ,20,22,25-tetraol (162)

Schmp. 231-234°C (Aceton/Methanol)

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6\text{N}$; $\delta = 1.05$ (s, 3H, CH_3 -18 *); 1.18 (s, 3H, CH_3 -19 *); 1.47 (s, 6H, CH_3 -26, CH_3 -27); 1.56 (s, 3H, CH_3 -21); 3.60-4.10 (mk, 2H, 3-H, 22-H); 5.43 (m, $W_{1/2} = 8$ Hz, 1H, 6-H).



* Diese Zuordnung ist möglicherweise zu vertauschen.

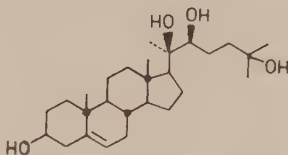
MS: $m/z(\%) = 434 (M^+, 0.2), 417(0.3), 401(2.6), 384(2), 360(2), 330(5), 317(100), 299(63), 281(15), 255(14); 229(9), 159(41), 43(99).$

$C_{27}H_{46}O_4$ (434.6) Ber. C 74.61 H 10.66
Gef. C 74.39 H 10.74

(20R,22S)-Cholest-5-en-3 β ,20,22,25-tetraol (161)

Schmp. 196-199°C (Methanol)

1H -NMR: 80 MHz, C_6D_6N ; $\delta = 1.08$ (s, 3H, CH_3-18^*); 1.20 (s, 3H, CH_3-19^*); 1.42 (s, 6H, CH_3-26, CH_3-27); 1.66 (s, 3H, CH_3-21); 3.60-4.10 (mk, 2H, 3-H, 22-H); 5.42 (m, $W_{1/2} = 8$ Hz, 1H, 6-H).



IR: KBr-Preßling; 3600-3300, 1650 cm^{-1} .

MS: $m/z(\%) = 434 (M^+, 0.3), 416(0.2), 401(3.1), 383(2), 360(3.5), 317(100), 299(58), 281(17), 255(14), 229(8), 159(31), 43(70).$

$C_{27}H_{46}O_4$ (434.6) Ber. für $C_{27}H_{46}O_4 \cdot H_2O$ C 71.96 H 10.29
Gef. C 71.88 H 10.14

*Diese Zuordnung ist möglicherweise zu vertauschen.

Weitere Reduktionsversuche an 159

Soweit nicht anders erwähnt, wurden alle Reduktionsexperimente nach Literaturangaben durchgeführt. Einige Experimente

wurden nur im 1-mg-Maßstab zur DC-Bewertung (Petrolether: Ethylacetat:Ethanol = 5:5:1, zweimal entwickelt) angesetzt. Das Diastereomerenverhältnis wurde dann durch DC-Vergleich mit Reaktionen bekannten Ergebnisses abgeschätzt.

Tab. 9

Reduktionsmittel	Lit.	Bedingungen	Ergebnis 161 zu 162
1. Natriumborhydrid		16 h RT	3:1
2. DIBAH		2 h -78°C	wie 1.
3. Natriumcyanoborhydrid	153	n. Litang.	nur unpol. Prod.
4. Lithiumtriethylborhydr.	154	"	kein Umsatz
5. L-Selectrid	155	"	" "
6. Tetra-n-butylammonium-borhydrid	156	"	wie 1.
7. Lithium-tris-(tert.-butoxy)-aluminium-hydrid (168)	105	"	erheblich. mehr 161 als bei 1.
8. Zusatz von TMEDA bzw. HMPT + 168	109	"	wie 7.
9. Zusatz von BF ₃ :Ethern + 168	108	"	"
10. Zusatz von Kronen-ethern + 168	110	"	"

Silylierung von 159 und anschließende Reduktion

a.) mit DIBAH

50 mg (0.12 mmol) 159 in 5 ml DMF wurden unter Feuchtigkeitsausschluß mit 0.14 ml (0.57 mmol) BSA versetzt und 16 Stunden bei RT gerührt. Anschliessend wurde das Lösungsmittel bei 50°C und 10-20 Pa abgezogen. Das trockene Reaktionsgemisch wurde unter Feuchtigkeitsausschluß in 10 ml THF gelöst und bei -78°C mit 0.45 ml DIBAH-Lösung (1.2 M in

- zu Kap. 2.5.4.2 und 2.5.6 -

Toluol, 0.54 mmol) versetzt, nach zwei Stunden auf RT erwärmt und noch drei Stunden gerührt. Es wurde tropfenweise 15 ml 20proz. Ammoniumsulfatlösung zugegeben und dann viermal mit je 10 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden einmal mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt.

ND-SC (wie oben) ergab 13 mg (26%) 159, 27 mg (54%) 162 und 8 mg (16%) 161.

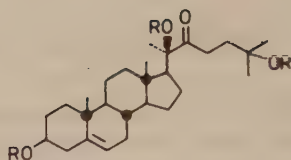
b.) mit Lithiumtris-(tert.-butoxy)-aluminiumhydrid (168)
Wie oben silyliertes 159 wurde mit 10 Äquivalenten 168 (als 1.0 M Aufschlämmung in THF) vier Stunden bei -78°C gerührt und nach Erwärmung auf RT wie oben aufgearbeitet. Es wurden 78% Gemisch aus 162 und 161 erhalten. Diastereomerenverhältnis aus Peakflächenvergleich im 100.36 MHz ¹³C-NMR-Spektrum (C₆D₆N): 162 zu 161 ≈ 5:1.

Dieses Experiment konnte mit anderen Chargen des Reduktionsmittels später nicht mehr nachgearbeitet werden.

(20R)-38,20,25-Tris-(trimethyl-silanyloxy)-cholest-5-en-22-on (170)

Unter Feuchtigkeitsausschluß wurden 30.4 mg (0.069 mmol) 159 in 3 ml THF und 0.063 ml (0.055 mmol) 2,6-Lutidin bei RT mit 0.047 ml (0.241 mmol) Trifluormethansulfonsäuretrimethylsilylester versetzt und 30 Minuten gerührt. Die Reaktionslösung wurde in 15 ml Wasser gegossen und dreimal mit je 10 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit. SC (3.5 g Kieselgel, Petrolether:Ethylacetat:Triethylamin = 60:1:0.3) ergab 38 mg (86%) öliges 170.

¹H-NMR: 80 MHz, C₆D₆; δ = 0.17 (s, 9H); 0.18 (s, 9H) und 0.30 (s, 9H, drei Si(CH₃)₃); 0.89 (s, 3H, CH₃-18⁺); 0.98 (s, 3H, CH₃-19⁺); 1.26 (s, 6H, CH₃-26, CH₃-27); 1.48 (s, 3H, CH₃-21); 2.61-2.93 (mk, 2H, CH₂-23) 3.43-3.90 (m, 1H, 3-H); 5.37 (m, W_{1/2} = 7 Hz, 1H, 6-H).



IR: CCl₄; 1715 cm⁻¹.

MS: m/z(%) = 648 (M⁺, 0.1), 633(2.7), 543(4), 461 (100), 371(5), 281(22), 143(51), 117(70), 73(53).

C₃₆H₆₀O₄Si₃ (649.2) Gef. (648, M⁺, MS)

*Diese Zuordnung ist möglicherweise zu vertauschen

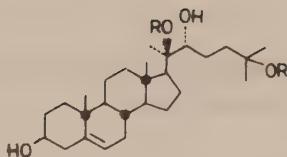
(20R,22R)-38,20,25-Tris-(trimethyl-silanyloxy)-
cholest-5-en-22-ol (171)

Unter Feuchtigkeitsausschluß wurden 29.9 mg (0.068 mmol) 170 in 2 ml THF wie oben beschrieben silyliert. Das auf -78°C abgekühlte Reaktionsgemisch wurde tropfenweise mit 0.28 ml DIBAH-Lösung (1.2 M in Toluol, 0.34 mmol) versetzt und unter Rühren innerhalb von drei Stunden auf RT erwärmt. Die Reaktionslösung wurde in 25 ml Wasser gegossen und dreimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt.

SC (3 g Kieselgel, Petrolether:Ethylacetat:Triethylamin = 50:1:0.25) ergab 31 mg (72%) öliges 171 und 4 mg Gemisch aus 171 und seinem 22-Isomeren.

- zu Kap. 2.5.6 -

¹H-NMR: 80 MHz, C₆D₆; δ = 0.18 (s, 18H, zwei Si(CH₃)₃); 0.34 (s, 9H, Si(CH₃)₃); 0.95 (s, 3H, CH₃-18*); 1.00 (s, 3H, CH₃-19*); 1.17 (s, 6H, CH₃-26, CH₃-27); 1.35 (s, 3H, CH₃-21); 3.32-3.90 (mk, 2H, 3-H, 22-H); 5.39 (m, W_{1/2} = 7 Hz, 1H, 6-H).



IR: CCl₄; 3630, 3500-3300 cm⁻¹.

MS: m/z(%) = 650(M⁺, 0.1), 635(0.7), 619(0.6), 545(5), 461(100), 371(5), 281(24), 143(46), 117(67), 73(47).

C₃₆H₇₀O₄Si₃ (651.2) Gef. 650 (M⁺, MS)

*Diese Zuordnung ist möglicherweise zu vertauschen

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Silylgruppenabspaltung

Das Edukt in THF wurde bei RT mit 1.3 Äquivalenten Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF, 1 M Lösung in THF) pro abzuspaltender Silylgruppe eine Stunde unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Das Lösungsmittel wurde mit Argon abgeblasen und das Reaktionsgemisch anschließend zur SC im jeweils angegebenen Laufmittel gelöst.

162 aus 171

Abspaltung der Silylgruppen aus 171 (AAV) ergab nach SC (Petrolether:Ethylacetat:Ethanol = 10:10:1), 76% 162, das im DC (wie oben 5:5:1) identisch mit dem durch die Natriumborhydridreduktion von 159 erhaltenen 162 war.

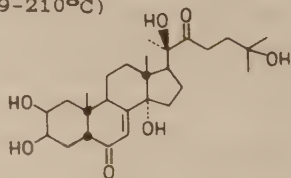
(20R)-28,38,14,20,25-Pentahydroxy-58-cholest-7-en-6,22-dion (51)

Unter Feuchtigkeitsausschluß wurde eine bei -78°C gerührte Lösung von 206 mg (1.94 mmol) 141 in 2 ml THF tropfenweise mit 0.95 ml tert.-Butyllithiumlösung (1.7 M in Pentan, 1.61 mmol) versetzt. Unter Erwärmung auf RT wurde zwei Stunden gerührt. Bei -78°C wurden 35 mg (0.097 mmol) 52 in 8 ml THF zugetropft und innerhalb von drei Stunden auf RT erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde in einen Scheidetrichter mit 5 ml ges. Natriumchloridlösung übergeführt. Die org. Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit je 5 ml n-Butanol extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit 5 ml Wasser gewaschen, mit 20 ml Wasser versetzt und nach gutem Durchmischen der Phasen lyophilisiert. Das trockene Reaktionsgemisch wurde in 5 ml THF eine Stunde bei RT mit 1.5 ml 0.1 N Salzsäure gerührt, mit einer Spatelspitze gemörsertem Kaliumcarbonat versetzt und die wässrige Phase abgetrennt. Die verbliebene Lösung wurde vorsichtig eingeeengt und nach Zusatz von Wasser erneut lyophilisiert. SC Sg Kieselgel, Dichlormethan:Methanol = 12:1) ergab neben 52 (6 mg, 17%), zurückgewonnenes Edukt) 30 mg (65%) 51. Ausbeute bez. auf den Umsatz von 52: 79%.

Schmp. $207-209^{\circ}\text{C}$ (Methanol, Lit.³⁷: $209-210^{\circ}\text{C}$)

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6\text{N}$; δ = 1.06 (s, 3H, CH_3 -19); 1.12 (s, 3H, CH_3 -18); 1.35 (s, 3H) und 1.37 (s, 3H, CH_3 -26, CH_3 -

27); 1.68 (s, 3H, CH_3 -21); 2.64 (m, 1H); 3.02 (dd, 1H, J = 4 Hz, 13 Hz, 5-H); 3.21-3.32 (mk, 3H, 17-H,



Die Zuordnung der Signale bei 52 und allen folgenden Ecdysteroiden beruht auf COSY- und CH-Korrelationsspektren von 1

- zu Kap. 2.5.5 -

CH₂-23); 3.55-3.63 (m, 1H, 9-H); 4.13-4.20 (m, 1H 2-H); 4.24 (m, W_{1/2} = 8 Hz, 1H, 3-H); 6.22 (d, 1H, J = 2.5 Hz, 7-H).

IR: KBr-Preßling; 3600-3300, 1700, 1650 cm⁻¹.

FAB-MS: (Matrix: Glycerin); m/z(%) = 501([M+Na]⁺, 20), 479([M+H]⁺, 31), 461(100), 443(35), 425(28), 363(5), 348(39), 329(35), 303(45).

C₂₇H₄₂O₇ (478.7) Gef. 479 (M+H, FAB-MS)

Reduktion von 51 mit Lithium-tris-(tert.-butoxy)-aluminiumhydrid (168)

Unter Feuchtigkeitsausschluß wurden bei 0°C 25 mg (0.052 mmol) 51 in 8 ml THF mit 1.2 ml einer Lösung von Lithium-tris-(tert.-butoxy)-aluminiumhydrid (168) in THF (0.5 M, 0.6 mmol) drei Stunden und anschließend noch eine Stunde bei RT gerührt. Nach Zugabe von 6 ml Wasser wurde dreimal mit je 4 ml n-Butanol extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden einmal mit Wasser gewaschen, mit der doppelten Menge Wasser versetzt unter gutem Durchmischen der Phasen eingefroren und lyophilisiert.

Nach SC (6 g Kieselgel, Dichlormethan:Methanol = 8:1) wurden 1.5 mg (6%) 1 und 17.2 mg (68%) 169 erhalten. Das durch HPLC bestimmte Verhältnis 169 zu 1 betrug 16:1 (entspricht einem d.e. = 88%)

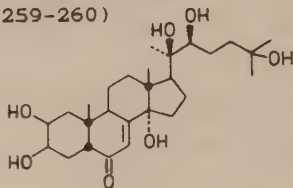
Bedingungen der HPLC:

Säule:	l = 25 cm, Ø = 4 mm, 5 µm RP-18
Laufmittel:	Methanol:Wasser = 2:3
Durchfluß:	1 ml/min
Detektion:	UV, 254 nm
Papiervorschub:	0.5 cm/min

(20R,22S)-2 β ,3 β ,14,20,22,25-Hexahydroxy-5 β -cholest-7-en-6-on

Schmp. 258-260°C (Methanol, Lit.³⁷: 259-260)

¹H-NMR: 80 MHz, C₆D₆N; δ = 1.08 (s, 3H, CH₃-19); 1.22 (s, 3H, CH₃-18); 1.40 (s, 6H, CH₃-26, CH₃-27); 1.71 (s, 3H, CH₃-21); 2.85-3.15 (m, 1H, 5-H); 3.40-3.75 (m, 2H, 9-H, 17-H); 4.00-4.35 (mk, 2H, 2-H, 3-H); 6.22 (d, 1H, J = 2.0 Hz, 7-H).



IR: KBr-Preßling; 3600-3300, 1650 cm⁻¹.

FAB-MS: (Matrix: Glycerin); m/z(%) = 481([M+H]⁺,30), 463(78), 445(100), 427.6(36), 411.5(23), 392.8(20), 371(42), 347(40), 331(57), 329(72), 303(70), 301(93) .

C₂₇H₄₄O₇ (480.7) Gef. 481 (M+H, MS)

Silylierung von 51 und anschließende Reduktion

In einem Injektionsgefäß wurde unter Feuchtigkeitsausschluß 1 mg (0.002 mmol) 51 in 0.5 ml Dichlormethan unter Rühren mit 0.007 ml BSA versetzt. Nach 14 Stunden Rühren bei 45°C wurde das Lösungsmittel bei RT und 100-200 Pa abgezogen und das Reaktionsgefäß anschließend mit Argon belüftet. Zum Reaktionsgemisch in 0.5 ml THF gab man bei -78°C 0.03 ml einer Suspension von 257 mg Lithium-tris-(tert.-butoxy)-aluminiumhydrid (168) in 1 ml THF (0.03 mmol), rührte fünf Stunden und versetzte bei RT mit 0.5 ml ges. Natriumchloridlösung und mit 0.25 ml 0.1 N Salzsäure. Nach 20 Stunden bei RT wurde mit weiterer ges. Natriumchloridlösung versetzt und dreimal mit THF extrahiert, das nach Zusammenfassen mit Argon abgeblasen wurde. Das verbliebene Gemisch

wurde in Methanol gelöst, filtriert und mittels HPLC untersucht (Bedingungen wie bei 1). Das Diastereomerenverhältnis 1 zu 169 wurde wie 8.5:1 bestimmt (entspricht einem d.e. = 79%). Durch Zugabe von p-Hydroxy-benzoesäure als Standard wurde die Ausbeute an 1 zu 58% und an 169 zu 7% bestimmt. Die Ausbeutebestimmung erfolgte über Peakflächenvergleich mit einem Standardgemisch aus 1 und p-Hydroxy-benzoesäure. 1 wurde durch HPLC- und DC-Vergleich mit einer authentischen Probe identifiziert.

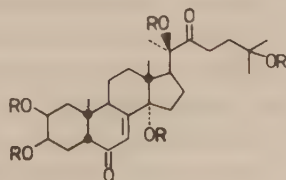
Dieser Versuch konnte später mit anderen Chargen des Reduktionsmittels nicht mehr nachgearbeitet werden.

(20R)-28,38,14,20,25-Pentakis-(trimethyl-silanyloxy)-
5 β -cholest-7-en-6,22-dion (172)

20 mg (0.041 mmol) 51 in 4 ml THF und 0.076 ml 2,6-Lutidin wurden unter Feuchtigkeitsausschluß bei RT mit 0.064 ml (0.33 mmol) Trifluomethansulfonsäuretrimethylsilylester versetzt und eine Stunde gerührt. Anschließend gab man in 5 ml Wasser und 1 ml 5proz. Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahierte dreimal mit Diethylether, trocknete die vereinigten org. Phasen über Magnesiumsulfat, filtrierte und destillierte das Lösungsmittel ab.

SC (2 g Kieselgel, Petrolether:Ethylacetat:Triethylamin = 40:1:0.2) ergab 28 mg (74%) öliges 172.

¹H-NMR: 400 MHz, C₆D₆; δ = 0.07 (s, 9H), 0.15 (s, 9H), 0.16 (s, 9H), 0.22 (s, 9H), und 0.33 (s, 9H, fünf Si(CH₃)₃); 0.69 (s, 3H, CH₃-19); 0.91 (s, 3H, CH₃-18); 1.17 (zwei s, 6H, CH₃-26, CH₃-27); 1.39 (s, 3H, CH₃-21); 2.50 (t, 1H, J = 9.5 Hz, 17-H); 2.57-2.67



(m, 1H) und 2.78-2.88 (m, 1H, CH₂-23); 2.95 (dd, 1H, J = 3.5 Hz, 13 Hz, 5-H); 3.06 (m, W_{1/2} = 23 Hz, 1H, 9-H); 3.91 (m, W_{1/2} = 21 Hz, 1H, 2-H); 4.00 (m, W_{1/2} = 7 Hz, 1H, 3-H); 5.93 (d, 1H, J = 2.2 Hz, 7-H).

IR: CCl₄; 1715, 1665 cm⁻¹.

MS: m/z(%) = 823([M-CH₃]⁺, 1.3), 733(3.0), 662(1.8), 651(2.0), 643(2.2), 635(0.8), 561(100).

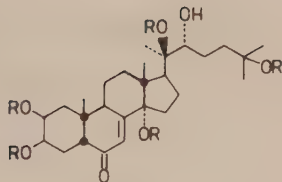
C ₄₂ H ₇₂ O ₇ Si ₃ (838.9)	Ber.f. C ₄₁ H ₇₀ O ₇ Si ₃ (M-CH ₃)	823.4672
	Gef.	823.4664

(20R,22R)-22-Hydroxy-28,38,14,20,25-pentakis-(trimethylsilanyloxy)-58-cholest-7-en-6-on (173)

10 mg (0.012 mmol) 172 in 2 ml THF wurden bei -78°C unter Feuchtigkeitsausschluß tropfenweise mit 0.075 ml DIBAL-Lösung (1.2 M in Toluol, 0.09 mmol) versetzt und vier Stunden unter Erwärmung auf RT gerührt. Es wurde in 5 ml Wasser gegossen, dreimal mit je 6 ml Diethylether extrahiert, der Etherextrakt mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingengt und 16 Stunden bei 100-200 Pa getrocknet. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch in 2 ml Dichlormethan 16 Stunden bei RT über 70 mg Mangandioxid (frisch hergestellt nach *Attenburrow et al.* ¹⁵⁷) gerührt. Nach Abfiltrieren über Kieselgel und Nachwaschen mit Dichlormethan ergab SC (1.5 g Kieselgel, Petrolether:Ethylacetat:Triethylamin = 40:1:0.2) 8.3 mg (83%) öliges 173 (verunreinigt mit Spuren des (22S)-Isomeren, Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses nach Silylgruppenabspaltung)

- zu Kap. 2.5.6 -

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, C_6D_6 ; δ = 0.09 (s, 9H), 0.18 (zwei s, 18H), 0.23 (s, 9H) und 0.36 (s, 9H, fünf $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 0.78 (s, 3H, CH_3 -19); 0.93 (s, 3H, CH_3 -18); 1.17 (s, 3H) und 1.19 (s, 3H, CH_3 -26 und CH_3 -27); 1.29 (s, 3H, CH_3 -21); 2.25 (t, 1H, J = 9 Hz, 17-H), 2.54 (m, 1H, vermutlich OH); 2.97 (dd, 1H, J = 3.5 Hz, 13 Hz, 5-H); 3.07 (m, $W_{1/2}$ = 24 Hz, 1H, 9-H); 3.45 (m, $W_{1/2}$ = 16 Hz, 1H, 22-H); 3.93 (m, $W_{1/2}$ = 20 Hz, 1H, 2-H); 4.01 (m, $W_{1/2}$ = 7 Hz, 1H, 3-H); 6.00 (d, 1H, J = 2.3 Hz, 7-H).



IR: CCl_4 ; 3640, 3500-3350, 1665 cm^{-1} .

MS: $m/z(\%)$ = 825($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 0.7), 735(3.5), 664(0.8), 651(4.4), 645(1.1), 635(1.0), 561(100).

$\text{C}_{42}\text{H}_{64}\text{O}_7\text{Si}_5$ (840.9)	Ber.f. $\text{C}_{41}\text{H}_{61}\text{O}_7\text{Si}_5$ ($\text{M}-\text{CH}_3$) 825.4828
	Gef. 825.4858

(20R,22R)-28,38,14,20,22,25-Hexahydroxy-58-cholest-7-en-6-on (1, 8-Ecdyson)

1 wurde durch Desilylierung von 173 erhalten (AAV), durch SC (Dichlormethan/Methanol = 5:1) ergaben sich 80% 1 im Gemisch mit Spuren von 169, die durch DC- und HPLC-Vergleich mit authentischen Proben identifiziert wurden. Das Diastereomenverhältnis von 1 zu 169 wurde durch HPLC (Aufnahme des Chromatogramms mit 4 cm/min und Wiegen der zehnmals kopierten und ausgeschnittenen Peaks) zu 39:1 bestimmt (entspricht einem d.e. = 95%).

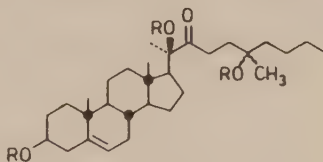
HPLC-Bedingungen: Säule: l = 25cm, Ø = 4mm, 5 µm RP-18
Laufmittel: Methanol:Wasser = 3:4
Durchfluß: 1 ml/min
Detektor: UV, 254 nm
Schreiber: Papiervorschub 4 cm/min

- zu Kap. 2.6.2 . .

(20R,25E)-38,20,25-Trihydroxy-26-propyl-cholest-5-en-22-on (180)

180 wurde analog zu 159 aus 157 und 178a hergestellt. Reinigung erfolgte an Kieselgel mit Petrolether:Ethylacetat = 2:1, Ausbeute 85 % 180 (C-25-Diastereomergemisch, nicht kristallin, das nicht getrennt werden konnte).

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ; δ = 0.89 (s, 3H, CH_3 -18); 1.02 (s, 3H, CH_3 -19); 1.17 (s, 3H, CH_3 -27); 1.45 (s, 3H, CH_3 -21); 2.50-2.75 (mk, 2H, CH_2 -23); 3.30-3.75 (m, 1H, 3-H); 3.91 (s, 1H, tauscht mit D_2O aus); 5.32 (m, $W_{1/2}$ = 7 Hz, 1H, 6-H).



IR: CHCl_3 ; 3595, 3550-3450, 1695 cm^{-1} .

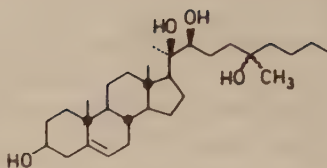
MS: $m/z(\%)$ = 456 ($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 4), 438(2), 399(2), 381(1.7), 358(6), 317(19), 299(17), 184(42), 183(40), 43(100).

$\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_4$	(474.4)	Ber für $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_3$ ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$)	456.3603
		Gef.	456.3591

(20R,22S,25E)-26-Propyl-cholest-5-en-38,20,22,25-tetraol (179)

180 wurde analog zu 159 mit DIBAH reduziert. Es wurden nach ND-SC (Petrolether:Aceton = 2:1) 47% 179 (nicht kristallin) und 34% Gemisch aus 179 und 183 erhalten.

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ; δ = 0.91 (s, 3H, CH_3 -18); 1.03 (s, 3H, CH_3 -19); 1.21 (s, 3H, CH_3 -27); 1.29 (s, 3H, CH_3 -21); 3.20-3.80 (mk, 2H, 3H, 22-H); 5.36 (m, $W_{1/2}$ = 7 Hz, 1H, 6-H).



In $\text{C}_6\text{D}_6\text{N}$ erschien das CH_3 -21-Signal bei δ = 1.68.

IR: CHCl_3 ; 3660, 3590, 3500-3300, 1600 cm^{-1} .

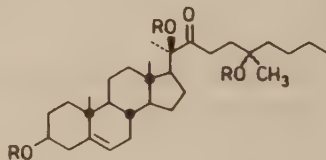
MS: $m/z(\%)$ = 443($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3]^+$, 1.2), 425(1), 401(7), 383(1.7), 360(3), 317(86), 299(54), 281(16), 271(8), 255(12), 43(100).

$\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{O}_4$ (476.7) Ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{O}_3$ (M- C_4H_9 - H_2O) 401.3055
Gef. 401.3036

(20R,25E)-26-Propyl-38,20,25-Tris-(trimethyl-silanyloxy)-cholest-5-en-22-on (181)

181 wurde analog zu 170 durch Silylierung von 180 mit Trifluor-methansulfonsäuretrimethylsilylester erhalten. Ausbeute nach SC (Petrolether:Ethylacetat:Triethylamin = 50:1:0.25): 90% öliges 181.

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, C_6D_6 ; δ = 0.19 (s, 9H), 0.20 (s, 9H) und 0.31 (s, 9H, drei $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 0.88 (s, 3H, CH_3 -18); 0.98 (s, 3H, CH_3 -19); 1.16 (s, 3H, CH_3 -27); 1.49 (s, 3H, CH_3 -21); 2.65-2.95 (mk, 2H, CH_2 -23); 3.45-3.80 (m, 1H, 3-H); 5.38 (m, $W_{1/2}$ = 7 Hz, 1H, 6-H).



IR: CCl_4 ; 1710 cm^{-1} .

- zu Kap. 2.6.2 -

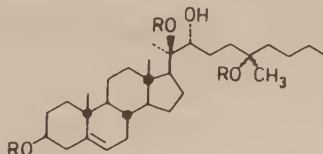
MS: $m/z(\%) = 675([M-CH_3]^+, 1), 633(1.5), 585(1.7), 543(0.6), 461(41), 281(13), 143(50), 117(95), 73(100).$

$C_{39}H_{74}O_4Si_3$ (691.2) Ber. für $C_{39}H_{74}O_4Si_3$ (M- CH_3) 675.4660
Gef. 675.4665

(20R,22R,25S)-26-Propyl-38,20,25-tris-(trimethyl-silanyl-oxy)-cholest-5-en-22-ol (182)

181 wurde analog zu 170 mit DIBAH reduziert, SC (Petrolether:Ethylacetat:Triethylamin = 50:1:0.25) ergab 76% 182 (öliges Gemisch aus 182 und Spuren seines 22-Diastereomeren).

1H -NMR: 80 MHz, C_6D_6 ; $\delta = 0.18$ (s, 9H), 0.20 (s, 9H) und 0.31 (s, 9H, drei $Si(CH_3)_3$); 0.92 (s, 3H, CH_3 -18); 1.00 (s, 3H, CH_3 -19); 1.28 (s, 3H, CH_3 -27); 1.35 (s, 3H, CH_3 -21); 3.30-3.80 (mk, 2H, 3-H, 22-H); 5.38 (m, $W_{1/2} = 7$ Hz, 1H, 6-H).



IR: CCl_4 ; 3630, 3520 cm^{-1} .

MS: $m/z(\%) = 587([M-CH_3-(CH_3)_3SiOH]^+, 0.4), 545(1.2), 461(6), 445(4), 370(5), 117(42), 73(100).$

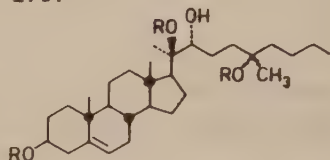
$C_{39}H_{76}O_4Si_3$ (693.2) Ber. für $C_{39}H_{76}O_4Si_3$ (M- $CH_3-(CH_3)_3SiOH$) 587.4316
Gef. 587.4317

(20R,22R,25E)-26-Propyl-cholest-5-en-3 β ,20,22,25-tetraol (183)

183 wurde durch Desilylierung von 182 (AAV) erhalten, Ausbeute nach SC (Petrolether:Aceton = 2:1): 73% 183 (nicht kristallin) und 9% Gemisch aus 183 und 179.

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ; δ = 0.89 (s, 3H, CH_3 -18); 1.02 (s, 3H, CH_3 -19); 1.19 (s, 3H, CH_3 -27); 1.26 (s, 3H, CH_3 -21); 3.30-3.80 (mk, 2H, 3H, 22-H); 5.36 (m, $W_{1/2}$ = 7 Hz, 1H, 6-H).

In $\text{C}_6\text{D}_6\text{N}$ erschien das CH_3 -21-Signal bei δ = 1.52.



IR: CHCl_3 ; 3660, 3590, 3500-3300, 1600 cm^{-1} .

MS: $m/z(\%)$ = 440($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 2), 425(2), 401(8), 383(3), 365(2), 360(3), 317(100), 299(56), 281(16), 271(12), 255(14), 159(35).

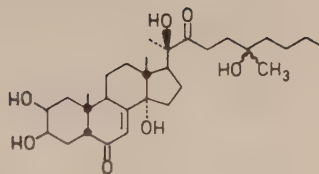
$\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{O}_4$	(476.7)	Ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}_3$ (M- C_4H_9 - H_2O)	401.3055
		Gef.	401.3044

(20R,25E)-2 β ,3 β ,14,20,25-Pentahydroxy-26-propyl-5 β -cholest-7-en-6,22-dion (185)

185 wurde analog zu 51 aus 52 und 178a erhalten. ND-SC (Sum RP-18, Methanol:Wasser:Acetonitril = 6:3:1) ergab 185 verunreinigt mit Reagenz 178a (1.Fraktion) und reines 185 (54%). Aus der 1.Fraktion erhielt man durch SC (Kieselgel, Dichlormethan:Methanol = 10:1) noch 25% reines 185. Ausbeute von 185 bez. auf den Umsatz von 52: 68%.

- zu Kap. 2.6.3 -

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6\text{N}$; δ = 0.89 (t, 3H, J = 6.0 Hz, CH_3 -30); 1.04 (s, 3H, CH_3 -19); 1.10 (s, 3H, CH_3 -18); 1.30 (s, 3H, CH_3 -27); 1.70 (s, 3H, CH_3 -21); 2.80-3.70 (mk, 5H, 5-H, 9-H, 17-H, CH_2 -23); 4.00-4.30 (mk, 2H, 2-H, 3-H); 6.19 (d, 1H, J = 2.0 Hz, 7-H).



Reduktion von 185

185 wurde analog zu 51 mit Lithium-tris-(tert.-butoxy)-aluminium-hydrid (168) reduziert. Das Diastereomerenverhältnis 184R zu 187Rb wurde durch analytische HPLC zu 16:1 bestimmt (entspricht einem d.e. = 88%). Die C-25 Diastereomeren erhielt man rein durch präparative RP-HPLC (34% 184R und 34% 184S).

HPLC-Bedingungen:

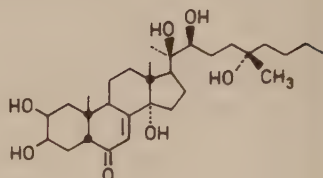
Analytisch: Säule: l = 25 cm, Φ = 4 mm, 5 μm Si 100
 Laufmittel: Chloroform/Methanol = 7:1
 Durchfluß: 1 ml/min
 Detektor: UV, 254 nm
 Schreiber: Papiervorschub 4 cm/min

Präparativ: Säule: l = 25 cm, Φ = 2 cm, 5 μm RP-18
 Laufmittel: Methanol:Wasser = 1:1
 Durchfluß: 8 ml/min
 Detektor: UV, 254 nm
 Schreiber: Papiervorschub 0.5 cm/min

(20R,22S,25S)-2B,3B,14,20,22,25-Hexahydroxy-26-propyl-5B-cholest-7-en-6-on (184S)

Schmp. 219-221°C (Methanol/Wasser)

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6\text{N}$; δ = 0.83 (t, 3H, J = 7.0 Hz, CH_3 -30); 1.07 (s, 3H, CH_3 -19); 1.23 (s, 3H, CH_3 -18); 1.39 (s, 3H, CH_3 -27); 1.73 (s, 3H, CH_3 -21); 3.01 (dd, 1H, J = 3.5 Hz, 13 Hz, 5-H); 3.51-3.65 (mk, 2H, 9-H, 17-H); 3.94 (Dublettstruktur, " J " = 9.5 Hz, 1H, 22-H); 4.27 (m, $W_{1/2}$ = 21 Hz, 1H, 2-H); 4.35 (m, $W_{1/2}$ = 7 Hz, 1H, 3-H); 6.24 (d, 1H, J = 2.2 Hz, 7-H).



IR: KBr-Preßling; 3600-3300, 1670-1640 cm^{-1} .

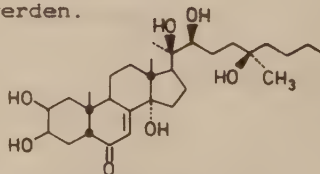
FAB-MS: (Matrix: Glycerin); $m/z(\%)$ = 523 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 54), 505(69), 487(100), 469(43), 453(12).

$\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_7$ (522.7) Gef. 523 (M+H), FAB-MS)

(20R,22S,25S)-2B,3B,14,20,22,25-Hexahydroxy-26-propyl-5B-cholest-7-en-6-on (184R)

184R konnte nicht kristallin erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$: 80MHz, $\text{C}_6\text{D}_6\text{N}$; δ = 0.85 (t, 3H, J = 6.0 Hz, CH_3 -30); 1.08 (s, 3H, CH_3 -19); 1.23 (s, 3H, CH_3 -18); 1.38 (s, 3H, CH_3 -27); 1.73 (s, 3H, CH_3 -21); 2.82-3.13 (m, 1H, 5-H); 3.35-3.75 (mk, 2H, 9-H, 17-H); 3.80-4.34 (mk, 3H, 2-H, 3-H, 23-H); 6.24 (d, 1H, J = 2.0 Hz, 7-H).



- zu Kap. 2.6.3 -

IR: KBr-Preßling; 3600-3300, 1640 cm^{-1} .

FAB-MS: (Matrix: Glycerin); $m/z(\%) = 523([M+H]^+, 35)$.
505(60), 487(100), 469(43), 451(12).

$\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_7$ (522.7) Gef. 523 (M+H, FAB-MS)

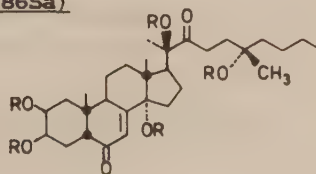
Silylierung von 185

185 wurde analog zu 51 mit Trifluormethansulfonsäuretrimethylsilylester umgesetzt. Nach SC (Petrolether:Ethylacetat: Triethylamin = 30:1:0.15) konnten 76% 186a (C-25-Diastereomerengemisch) erhalten werden, die anschließend durch präparative HPLC in 35% 186Ra, 36% 186Sa und 6% Mischfraktion aufgetrennt wurden (ölige Substanzen, Ausbeute bez. auf das zur Trennung eingesetzte Gemisch).

HPLC-Bedingungen: Säule: $l = 25 \text{ cm}$, $\Phi = 2 \text{ cm}$, $5\mu\text{m Si100}$
Laufmittel: i-Octan:Dioxan:i-Propanol =
200:0.2:0.25
Durchfluß: 9 ml/min
Detektor: UV, 254 nm
Schreiber: Papiervorschub 0.5 cm/min

(20R,25S)-26-Propyl-28,38,14,20,25-pentakis-(trimethylsilynyloxy)-58-cholest-7-en-6,22-dion (186Sa)

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, C_6D_6 ; $\delta = 0.07$ (s, 9H); 0.17 (s, 9H); 0.19 (s, 9H); 0.22 (s, 9H) und 0.33 (s, 9H, fünf $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 0.70 (s, 3H, CH_3 -19); 0.92 (s, 3H, CH_3 -18); 1.17 (s, 3H, CH_3 -27); 1.41 (s, 3H, CH_3 -21); 2.51 (m,



$W_{1/2} = 20$ Hz, 1H, 17-H); 2.57-2.67 (m, 1H) und 2.77-2.87 (m, 1H, CH_2 -23); 2.94 (dd, 1H, $J = 3.5$ Hz, 13 Hz, 5-H); 3.05 (m, $W_{1/2} = 24$ Hz, 1H, 9-H); 3.91 (m, $W_{1/2} = 20$ Hz, 1H, 2-H); 4.00 (m, $W_{1/2} = 8$ Hz, 1H, 3-H); 5.94 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz, 7-H). Nicht identifizierte Verunreinigung bei $\delta = 0.90$ und 1.36 ppm.

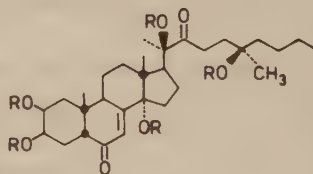
IR: CCl_4 ; 1715, 1665 cm^{-1} .

MS: $m/z(\%) = 865.5([\text{M}-\text{CH}_3]^+, 1.0)$, 823(2.3), 775(2.7), 753(1.7), 685(2.5), 651(2.0), 561(100)

$\text{C}_{45}\text{H}_{88}\text{O}_7\text{Si}_3$ (881.6) Ber.f. $\text{C}_{44}\text{H}_{88}\text{O}_7\text{Si}_3$ (M- CH_3) 865.5142
Gef. 865.5147

(20R,25S)-26-Propyl-2B,3B,14,20,25-pentakis-(trimethylsilanyloxy)-5B-cholest-7-en-6,22-dion (186Ra)

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, C_6D_6 ; bis auf folgende Abweichung identisch mit dem Spektrum von 186Sa identisch: $\delta = 2.56$ -2.66 (m, 1H) und 2.81-2.91 (m, 1H, CH_2 -23); 3.06 (m, $W_{1/2} = 23$ Hz, 1H, 9-H).



IR: CCl_4 ; 1715, 1665 cm^{-1} .

MS: $m/z(\%) = 865.5([\text{M}-\text{CH}_3]^+, 0.8)$, 823(1.7), 775(2.1), 753(1.2), 685(1.6), 651(1.4), 561(100)

$\text{C}_{45}\text{H}_{88}\text{O}_7\text{Si}_3$ (881.6) Ber.f. $\text{C}_{44}\text{H}_{88}\text{O}_7\text{Si}_3$ (M- CH_3) 865.5142
Gef. 865.5140

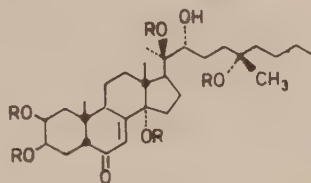
- zu Kap. 2.6.3 -

(20R,22R,25S)-22-Hydroxy-26-propyl-28,38,14,20,25-pentakis-(trimethyl-silanyloxy)-58-cholest-7-en-6-on (187Sa)

186Sa wurde analog zu 172 zuerst mit DIBAH reduziert und das Reaktionsgemisch anschließend in Dichlormethan mit Mangandioxid oxidiert. Nach SC (wie dort) wurden 77% öliges 187Sa erhalten (darin Spuren des (22S)-Isomeren, Bestimmung des d.e. nach Silylgruppenabspaltung).

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, C_6D_6 ; δ = 0.09 (s, 9H); 0.18 (s, 9H), 0.21 (s, 9H), 0.22 (s, 9H) und 0.32 (s, 9H, fünf $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$);

0.78 (s, 3H, CH_3 -19); 0.92 (s, 3H, CH_3 -18); 1.21 (s, 3H, CH_3 -27); 1.31 (s, 3H, CH_3 -21); 2.28 (t, 1H, J = 9.5 Hz, 17-H); 2.36 (m, Dublettstruktur, vermutlich OH); 2.96 (dd, 1H, J = 3.5 Hz, 13 Hz, 5-H); 3.06 (m, $W_{1/2}$ = 24 Hz, 1H, 9-H); 3.45 (dd, 1H, J = 3 Hz, 10 Hz, 22-H); 3.92 (m, $W_{1/2}$ = 21 Hz, 1H, 2-H); 4.02 (m, $W_{1/2}$ = 8 Hz, 1H, 3-H); 6.00 (d, 1H, J = 2.2 Hz, 7-H).



IR: CCl_4 ; 3630, 3500-3300, 1665 cm^{-1} .

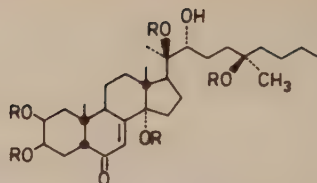
MS: $m/z(\%)$ = 867($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 0.3), 795(0.6), 777(1.4), 735(2.1), 707(1.3), 687(1.0), 651(10), 561(100).

$\text{C}_{48}\text{H}_{78}\text{O}_7\text{Si}_5$ (883.6) Gef. 867 ($\text{M}-\text{CH}_3$, MS)

(20R,22R,25S)-22-Hydroxy-26-propyl-28,38,14,20,25-pentakis-(trimethyl-silanyloxy)-58-cholest-7-en-6-on (187Ra)

Darstellung wie 187Sa, Ausbeute 71%, nicht kristallin.

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, C_6D_6 ; δ = 0.10 (s, 9H); 0.17 (s, 9H), 0.22 (s, 9H), 0.23 (s, 9H) und 0.34 (s, 9H, fünf $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$);



0.78 (s, 3H, CH_3 -19); 0.92 (s, 3H, CH_3 -18); 1.19 (s, 3H, CH_3 -27); 1.30 (s, 3H, CH_3 -21); 2.25 (t, 1H, J = 9.5 Hz, 17-H); 2.33 (m, Dublettstruktur, vermutlich OH); 2.95 (dd, 1H, J = 3.5 Hz, 13 Hz, 5-H); 3.06 (m, $W_{1/2}$ = 24 Hz, 1H, 9-H); 3.44 (m, $W_{1/2}$ = 18 Hz, 1H, 22-H); 3.92 (m, $W_{1/2}$ = 20 Hz, 1H, 3-H); 4.00 (m, $W_{1/2}$ = 8 Hz, 1H, 2-H); 6.00 (d, 1H, J = 2.2 Hz, 7-H).

IR: CCl_4 ; 3630, 3500-3300, 1665 cm^{-1} .

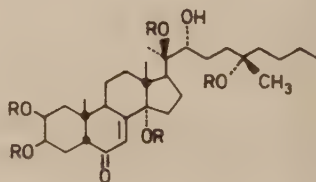
MS: $m/z(\%)$ = 867($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 1.2), 825(0.7), 777(0.9), 708(1.9), 687(0.7), 651(1.9), 634(4.4), 631(5.3), 561(36), 509(44), 493(40), 440(32), 421(100).

$\text{C}_{45}\text{H}_{70}\text{O}_7\text{Si}_5$ (883.6) Gef. 867 ($\text{M}-\text{CH}_3$, MS)

(20R,22R,25S)-28,38,14,20,22,25-Hexahydroxy-26-propyl-5 β -cholest-7-en-6-on (187Sb)

187Sb (nicht kristallin) wurde durch Desilylierung von 187Sa erhalten (AAV), Ausbeute 83%. Diastereomerenverhältnis 187Sb zu 184S = 32:1 (entspricht einem d.e. = 94%, bestimmt durch HPLC wie bei 1).

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6\text{N}$; δ = 0.85 (t, 3H, J = 7.5 Hz, CH_3 -30); 1.08 (s, 3H, CH_3 -19); 1.22 (s, 3H, CH_3 -18); 1.36 (s, 3H, CH_3 -27); 1.61 (s, 3H, CH_3 -21); 3.02 (mk, 2H, 5-H, 17-H); 3.57 (m, $W_{1/2}$ = 23 Hz, 1H, 9-H); 3.92 (m, $W_{1/2}$ = 16 Hz,



- zu Kap. 2.6.3 -

^1H , 22-H); 4.20 (m, $W_{1/2}$ = 21 Hz, 1H, 2-H); 4.27 (m, $W_{1/2}$ = 7 Hz, 1H, 3-H); 6.25 (d, 1H, J = 2.0 Hz, 7-H). Bei δ = 0.89 (t), 1.38 (q) und 3.57 (m) Signale einer Verunreinigung, vermutlich Tetrabutylammoniumhydroxid).

IR: KBr-Preßling; 3600-3300, 1665-1635 cm^{-1} .

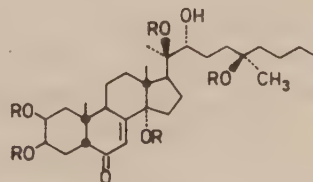
FAB-MS: (Matrix: Glycerin); $m/z(\%)$ = 523($[\text{M}+\text{H}]^+$, 57), 505 (87), 487(100), 469(55).

$\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_7$ (522.7) Gef. 523(M+H, FAB-MS)

(20R,22R,25S)-28,38,14,20,22,25-Hexahydroxy-26-propyl-5B-cholest-7-en-6-on (187Rb)

187Rb (nicht kristallin) wurde durch Desilylierung von 187Ra erhalten (AAV), Ausbeute 83%. Diastereomerenverhältnis 187Ra zu 184R = 32:1 (entspricht einem d.e. = 94%, bestimmt durch HPLC wie bei 1).

^1H -NMR: 400 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6\text{N}$; δ = 0.84 (t, 3H, J = 7.0 Hz, CH_3 -30); 1.07 (s, 3H, CH_3 -19); 1.22 (s, 3H, CH_3 -18); 1.35 (s, 3H, CH_3 -27); 1.61 (s, 3H, CH_3 -21); 3.01 (mk, 2H, 5-H, 17-H); 3.52 (m, $W_{1/2}$ = 23 Hz, 1H, 9-H); 3.90 (m, $W_{1/2}$ = 17 Hz, 1H, 22-H); 4.19 (m, $W_{1/2}$ = 23 Hz, 1H, 2-H); 4.25 (m, $W_{1/2}$ = 8 Hz, 1H, 3-H); 6.26 (d, 1H, J = 2.0 Hz, 7-H). Bei δ = 0.89 (t), 1.38 (q) und 3.57 (m) Signale einer Verunreinigung, vermutlich Tetrabutylammoniumhydroxid).



- zu Kap. 2.8.3 -

IR: KBr-Preßling; 3600-3300, 1645 cm^{-1} .

FAB-MS: (Matrix: Glycerin); $m/z(\%) = 523([M+H]^+, 42)$, 505 (72), 487(100). 469(43).

$\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_7$ (522.7) Gef. 523(M+H, FAB-MS)

(20R,25E)-26-[3-(tert.-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-propyl]-
28,38,14,20,25-pentahydroxy-5 β -cholest-7-en-6,22-dione
209Ra und 209Sa

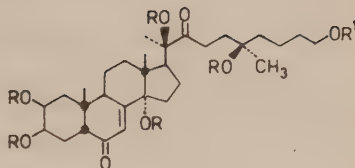
209a wurde analog zu 185 aus 52 und 194b dargestellt (konnte jedoch mit Ethylacetat:Diethylether = 1:1 extrahiert werden). Ausbeute nach SC (Kieselgel, Ethylacetat:Ethanol = 25:1) 75% C-25 Diastereomerengemisch (bezogen auf den 80proz. Umsatz von 52). Durch präparative HPLC konnten die Isomeren in 46% 209Ra (nicht kristallin), 43% 209Sa (nicht kristallin) und 9% Mischfraktion aufgetrennt werden (ölige Substanzen).

HPLC-Bedingungen:

Säule: 1 = 25 cm, Φ = 2 cm, 5 μm Si100
Laufmittel: i-Octan:Chloroform:Ethanol =
15:15:1
Durchfluß: 9 ml/min
Detektor: UV, 254 nm
Schreiber: Papiervorschub 0.5 cm/min

Peak 1 (zugeordnet Formel 209Ra)

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, CDCl_3 ; δ = 0.87 (s, 3H, CH_3 -19); 0.99 (s, 3H, CH_3 -18); 1.03 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 1.13 (s, 3H, CH_3 -27); 1.43 (s, 3H, CH_3 -21); 2.42 (dd, 1H, J = 3.5 Hz, 13 Hz, 5-H); 2.55-2.68 (mk, 3H, 17-H, CH_2 -23); 3.00 (m, $W_{1/2}$ = 23 Hz, 1H, 9-H); 3.65 (t, 2H, J = 6.0 Hz, CH_2 -30); 3.86 (m, $W_{1/2}$ = 22 Hz, 1H, 2-H); 4.02 (m, $W_{1/2}$ = 9 Hz, 1H, 3-H); 4.09 (s, 1H, OH, tauscht mit D_2O aus); 5.79 (d, 1H, J = 2.2 Hz, 7-H); 7.38 und 7.66 (aromat. H). Außerdem kleine Signale durch eine nicht identifizierte Verunreinigung bei δ = 0.88 und 1.25.

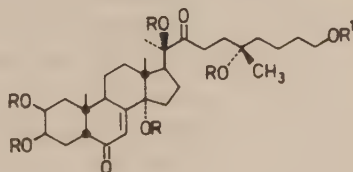


IR: CHCl_3 ; 3650-3200, 1700, 1655 cm^{-1} .

MS: Weder durch EI- noch durch FAB-Technik konnte ein Massenspektrum erhalten werden.

Peak 2 (zugeordnet Formel 209Sa)

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, CDCl_3 ; δ = 0.85 (s, 3H, CH_3 -19); 0.98 (s, 3H, CH_3 -18); 1.03 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 1.15 (s, 3H, CH_3 -27); 1.42 (s, 3H, CH_3 -21); 2.41 (dd, 1H, J = 3.5 Hz, 13 Hz, 5-H); 2.54-2.70 (mk, 3H, 17-H, CH_2 -23); 3.00 (m, $W_{1/2}$ = 23 Hz, 1H, 9-H); 3.65 (t, 2H, J = 6.0 Hz, CH_2 -30); 3.86 (m, $W_{1/2}$ = 23 Hz, 1H, 2-H); 4.01 (m, $W_{1/2}$ = 9 Hz, 1H, 3-H); 4.09 (s, 1H, OH, tauscht mit D_2O aus); 5.78



(d, 1H, $J = 2.2$ Hz, 7-H); 7.38 und 7.65 (aromat. H).
 Außerdem kleine Signale durch eine nicht identifizierte Verunreinigung bei $\delta = 0.88$ und 1.24.

IR: CHCl_3 ; 3650-3200, 1695, 1650 cm^{-1} .

MS: Weder durch EI- noch durch FAB-Technik konnte ein Massenspektrum erhalten werden.

(20R,25E)-26-[3-(*tert.*-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-propyl]-
 28,38,14,20,25-pentakis-(trimethyl-silanyloxy)-58-cholest-
 7-en-6,22-dion (209Rb)

209Rb erhielt man durch Silylierung von 209Ra mit Trifluor-
 methan-sulfonsäuretrimethylsilylester analog zu 172; Aus-
 beute nach SC (Kieselgel, Petrolether:Ethylacetat:Triethyl-
 amin = 30:1:0.15): 79% ölige Substanz.

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, C_6D_6 ; $\delta = 0.06$

(s, 9H), 0.17 (s, 9H),

0.18 (s, 9H), 0.24 (s,

9H) und 0.34 (s, 9H,

fünf $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$; 0.70

(s, 3H, CH_3 -19); 0.92 (s, 3H, CH_3 -18); 1.16 (s,

3H, CH_3 -27); 1.20 (9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 1.41 (s, 3H,

CH_3 -21); 2.51 (m, $W_{1/2} = 19$ Hz, 1H, 17-H); 2.56-

2.67 (m, 1H) und 2.75-2.86 (m, 1H, CH_2 -23); 2.96

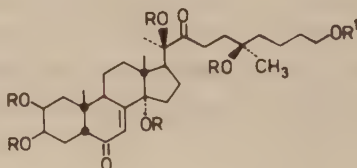
(dd, 1H, $J = 3.5$ Hz, 13 Hz, 5-H); 3.07 (m, $W_{1/2} =$

23 Hz, 1H, 9-H); 3.69 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz, CH_2 -30);

3.92 (m, $W_{1/2} = 20$ Hz, 1H, 2-H); 4.00 (m, $W_{1/2} =$

8 Hz, 1H, 3-H); 5.94 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz, 7-H);

7.26 und 7.79 (aromat. H).



IR: CCl_4 ; 1715, 1665 cm^{-1} .

MS: $m/z(\%) = 1119([M-CH_3]^+, 2), 1077.5(13), 987.5(18), 897.5(13), 807.5(7), 561(100).$

$C_{61}H_{106}O_8Si_6$ (1135.9) Ber.f. $C_{57}H_{77}O_8Si_6$ (M- C_4H_9) 1077.5808
Gef. 1077.5817

(20R,25E)-26-[3-(*tert.*-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-propyl]-
28,38,14,20,25-pentakis-(trimethyl-silanyloxy)-58-cholest-
7-en-6,22-dion (209Sb)

Dargestellt aus 209Sa wie 209Rb, Ausbeute 71% ölige Substanz.

1H -NMR: 400 MHz, C_6D_6 ; $\delta = 0.07$

(s, 9H), 0.18 (s, 9H),

0.19 (s, 9H), 0.25 (s,

9H) und 0.35 (s, 9H,

fünf $Si(CH_3)_3$; 0.70

(s, 3H, CH_3 -19); 0.92 (s, 3H, CH_3 -18); 1.17 (s,

3H, CH_3 -27); 1.21 (9H, $SiC(CH_3)_3$); 1.42 (s, 3H,

CH_3 -21); 2.51 (m, $W_{1/2} = 21$ Hz, 1H, 17-H); 2.55-

2.64 (m, 1H) und 2.80-2.91 (m, 1H, CH_2 -23); 2.95

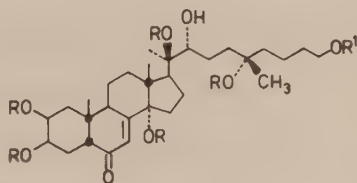
(dd, 1H, $J = 3.5$ Hz, 13 Hz, 5-H); 3.07 (m, $W_{1/2} =$

22 Hz, 1H, 9-H); 3.69 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz, CH_2 -30);

3.92 (m, $W_{1/2} = 20$ Hz, 1H, 2-H); 4.00 (m, $W_{1/2} =$

7 Hz, 1H, 3-H); 5.94 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz, 7-H);

7.27 und 7.80 (aromat. H).



IR: CCl_4 ; 1715, 1665 cm^{-1} .

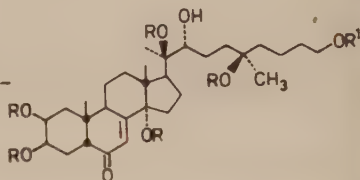
MS: $m/z(\%) = 1119([M-CH_3]^+, 2), 1077.5(17), 987.5(10), 897.5(17), 807.5(9), 561(100).$

$C_{61}H_{106}O_8Si_6$ (1135.9) Ber.f. $C_{57}H_{77}O_8Si_6$ (M- C_4H_9) 1077.5808
Gef. 1077.5798

20R,22R,25~~2~~)-28,38,14,20,25-Hexahydroxy-26-(hydroxy-propyl)-58-cholest-7-en-6-on (193Rc)

193Rc (nicht kristallin) wurde analog zu 1 durch Reduktion von 209Rb mit DIBAH, Oxidation des aufgearbeiteten Reaktionsgemisches in Dichlormethan mit Mangandioxid und anschließende Desilylierung (AAV) erhalten, Ausbeute 43% (nach SC an Kieselgel, Dichlormethan:Methanol = 5:1).

¹H-NMR: 400 MHz. C₆D₆N; δ = 1.08 (s, 3H, CH₃-19); 1.22 (s, 3H, CH₃-18); 1.37 (s, 3H, CH₃-27); 1.59 (s, 3H, CH₃-21); 2.98-3.07 (mk, 2H, 5-H, 17-H); 3.59 (m, $W_{1/2}$ = 20 Hz, 1H, 9-H); 3.89 (mk, $W_{1/2}$ = 14 Hz, 3H, CH₂-30, 22-H); 4.15-4.26 (mk, 2H, 2-H, 3-H); 6.26 (d, 1H, J = 2.2 Hz, 7-H).



IR: KBr-Preßling; 3600-3200, 1635 cm⁻¹.

FAB-MS: (Matrix: Dimethylsulfoxid/Glycerin); m/z (%) = 539([M+H]⁺,17), 521(32), 503(42), 487(54), 485(100), 469(22), 467(23).

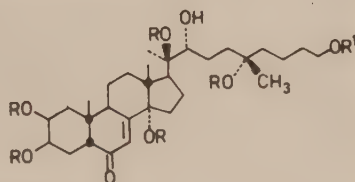
C₅₀H₈₀O₈ (538.7) Gef. 539 (M+H, FAB-MS)

- zu Kap. 2.8.3 -

20R,22R,25E)-28,38,14,20,25-Hexahydroxy-26-(hydroxy-propyl)-58-cholest-7-en-6-on (193Sc)

193Sc erhielt man aus 209Sb analog zu 193Rc (Ausbeute: 40%, nicht kristallin)..

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6\text{N}$; bis auf folgende Abweichung identisch mit dem Spektrum von 193Rc: $\delta = 3.87$ (mk, $W_{1/2} = 11$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{-30}$, 22-H).



IR: KBr-Preßling; 3600-3200, 1635 cm^{-1} .

FAB-MS: (Matrix: Dimethylsulfoxid/Glycerin); m/z (%) = 539($[\text{M}+\text{H}]^+$, 14), 521(33), 503(45), 487(53), 485(100), 469(24), 467(22).

$\text{C}_{50}\text{H}_{90}\text{O}_8$ (538.7) Gef. 539 ($\text{M}+\text{H}$, FAB-MS)

Verzeichnis der Abkürzungen

abs.	absolut
Ac	Acetyl
Ber.	Berechneter Wert
Bu	Butyl
d	Dublett (NMR)
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	doppeltes Dublett (NMR)
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
Et	Ethyl
FAB	Fast Atom Bombardment
Gef.	Gefundener Wert
ges.	gesättigt
HMPT	Hexamethylphosphorsäuretriamid
Hz	Hertz
IR	Infrarot-Spektroskopie
J	Kopplungskonstante
konz.	konzentriert
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lit.	Literatur
M	Molekülion
m	Multiplett (NMR)
Me	Methyl
MHz	Megahertz
mk	Multiplettkomplex (NMR)
MS	Massenspektroskopie
Ms	Mesyl
ND-SC	Säulenchromatographie unter geringem Druck
NMR	Kernmagnetische Resonanz
org.	organisch
Pa	Pascal
PDC	Pyridiniumdichromat
PCC	Pyridiniumchlorochromat
Ph	Phenyl
proz.	prozentig

q	Quartett (NMR)
Rf	Substanzspezifische Größe in der DC
RT	Raumtemperatur
s	Singulett (NMR)
SC	Säulenchromatographie
Sdp.	Siedepunkt
Schmp.	Schmelzpunkt
t	Triplett (NMR)
Th	Thexyl
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydrofuranyl
TMEDA	Tetramethylethylen-diamin
TMS	Tetramethylsilan
TBAF	Tetra-n-butylammoniumfluorid
Ts	Tosyl
W _{1/2}	Halbwertsbreite

5 Literaturverzeichnis

- 1.) H.Hikino und Y.Hikino, Fortschritte der Chemie org. Naturstoffe 28, 256 (1970)
- 2.) K. Nakanishi, Pure Appl. Chem. 25, 167 (1971)
- 3.) J.A.Hoffmann (Herausg.), "Progress in Ecdysone Research", Elsevier/North-Holland Biochemical Press, Amsterdam 1980
- 4.) A.Butenandt und P.Karlson, Z. Naturforschung 9b, 389 (1954)
- 5.) P.Karlson, H.Hoffmeister, W.Hoppe und R.Huber, Liebigs Ann. Chem. 662, 1 (1963)
- 6.) P. Karlson, Vitamines and Hormones 14, 227 (1965)
- 7.) M.N.Galbraith und D.H.S.Horn, Chem. Commun. 1966, 905
- 8.) F.Hampshire und D.H.S.Horn, Chem. Commun. 1966, 37
- 9.) J.Jizba, V.Herout und F.Sarm, Tetrahedron Lett. 1967, 1698
- 10.) B.Dammeier und W.Hoppe, Chem. Ber. 104, 1660 (1971)
- 11.) P.Karlson in Lit. ³, S. 3
- 12.) K.Spindler, R.Keller und J.D.O'Connor in Lit. ³, S. 247
- 13.) W.D.Noteboom und J.Gorski, Arch. Bioch. Biophys. 111, 559 (1965)
J.Gorski, D.Taft, G.Shymala, G.Smith und A.Notides
Recent Prog. Horm. Res. 24, 45 (1968)
bzgl. der Wirkungsweise von Ecdysteroiden vgl. auch
K.Schaltmann und O.Pongs, Proc. Natl. Acad. Sci. 79, 6, (1982) und dort zitierte Lit.
- 14.) W.J.King und G.L.Greene, Nature 307, 745 (1984)
W.V.Welshons, M.E.Lieberman und J.Gorski, Nature 307, 745, (1984)
- 15.) H.Gronemeyer und O.Pongs, Proc. Natl. Acad. Sci. 77, 2108 (1980), vgl. auch Lit. ¹³
- 16.) F.Kreklaue, Diplomarbeit, Ruhr-Universität Bochum, 1986

- 17.) G.Richards in Lit. ³, S. 363
- 18.) G.Karge, Chromosoma **62**, 155 (1977)
- 20.) A.Furlenmeier, A.Fürst, A.Langemann, G.Waldvogel, P. Hocks, U.Kerb und R.Wiechert, Helv.Chim.Acta **50**, 2387 (1967)
- 21.) R.Wiechert, U.Kerb, P.Hocks, A.Furlenmeier, A.Fürst, A.Langemann und G.Waldvogel, Helv. Chim. Acta **49**, 1581 (1966)
- 22.) A.Furlenmeier, A.Fürst, A.Langemann, G.Waldvogel, P. Hocks, U.Kerb und R.Wiechert, Helv. Chim. Acta **49**, 1591 (1966)
- 23.) J.B.Siddall, J.P.Marshall, A.Bowers, A.D.Cross, J.A. Edwards und J.H.Fried, J. Am. Chem. Soc. **88**, 379 (1966)
- 24.) J.B.Siddall und A.D.Cross, J.Am.Chem.Soc. **88**, 862 (1966)
- 25.) H.Mori, K.Shibata, K.Tsuneda und M.Sawai, Chem. Pharm. Bull. **17**, 690 (1969)
- 26.) H.Mori, K.Shibata, K.Tsuneda und M.Sawai, Chem. Pharm. Bull. **16**, 1593 (1968)
- 27.) H.Mori, K.Shibata, K.Tsuneda und M.Sawai, Chem. Pharm. Bull. **15**, 460 (1967)
- 28.) D.H.R.Barton, P.G.Feakins, J.P.Poyser und P.G.Sammes, J. Chem. Soc. C **1970**, 1584
- 29.) E.Lee, Y.-T.Liu, P.H.Salomon und K.Nakanishi, J. Am. Che. Soc. **98**, 1634 (1976)
- 30.) G.M.Segal, S.S.Sibikov und U.W.Torgov, Izv. Akad. Nauk. SSR, Ser. Khim. **1982**, 317
- 31.) H.Mori und K.Shibata, Chem. Pharm. Bull. **17**, 1970 (1969)
- 32.) H.Hikino, T.Okuyama, S.Arikara, Y.Hikino, T.Takemoto, H.Mori und K.Shibata, Chem. Pharm. Bull **23**, 1458 (1975)
- 33.) H.Hikino, K.Mohri, Y.Hikino, S.Arikara, T.Takemoto, H. Mori und K.Shibata, Tetrahedron **32**, 3015 (1976)
- 34.) U.Hedtmann, Diplomarbeit, Ruhr-Uni Bochum, 1984
- 35.) M.Adamczyk, E.K.Dolence, D.S.Watt, M.R.Christy, J.H. Reibenspies und O.P.Anderson, J.Org.Chem. **49**, 1378 (1984)

- 36.) G.Hüppi und J.B.Siddall, J. Am. Chem. Soc. **89**, 6790 (1969)
- 37.) U.Kerb, R.Wiechert, A.Furlenmeier und A.Fürst, Tetrahedron Lett. **1968**, 4277
- 38.) T.Kametani, M.Tsubuki, H.Furuyama und T.Honda, J.Chem. Soc., Chem.Comm. **1984**, 375 und J.Chem.Soc., Perkin Trans. I **1985**, 557
T.Kametani, M.Tsubuki, K.Higurashi und T.Honda, J.Org. Chem **51**, 2932 (1986)
- 39.) D.Onken und D.Onken, Die Pharmazie **35**, 193 (1980)
- 40.) J.Redpath und F.J.Zeelen, Chem. Soc. Rev. **12**, 75 (1983)
- 41.) A.R.Daniewski und W.Wojciechowska, J. Org. Chem. **47**, 2993 (1982);
D.H.R.Barton, W.B.Motherwell und S.Z.Zand, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1982**, 551;
L.Nedelec, V.Torelli und M.Hardy, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1981**, 775;
V.van Rheenen und K.P.Shephard, J. Org. Chem. **44**, 1582 (1979)
P.Welzel, K.Hobert, A.Ponty, D.Neunert, H.Klein und T.Milkova, Tetrahedron **41**, 4509 (1985) und dort zit. Lit.
- 42.) T.S.Milkova, S.S.Popov, N.L.Marekov, H.V.Dilov und S.S.Yordanova, Compt. Rend. Acad. Bulg. Sci. **30**, 1027 (1977)
- 43.) vgl. Lit.²⁰
- 44.) J.H.Winter, Chemische Syntheseplanung in Forschung und Industrie, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, **1982**
- 45.) J.Fuhrhop und G.Penzlin, Organic Synthesis, Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, Basel, **1983**
- 46.) Entwicklungen der jüngsten Zeit dokumentieren, daß die Stereoselektivität entscheidende Bedeutung für die Qualität einer Synthese besitzt; vgl. dazu z.B.
S.Masamune, W.Choy, J.S.Peterson und L.R.Sita, Angew. Chem. **97**, 1 (1985)
- 47.) D.M.Piatak und J.Wicha, Chem.Rev. **78**, 199 (1978)

- 48.) K.Wada, *Agr.Biol.Chem.* **39**, 1679 (1973)
- 49.) L.Canonica, A.Fieocchi, M.Galli Kienle, A.Scala, G.Galli, E.Grosssi Paoletti und R.Paoletti, *Steroids* **11**, 287 (1968)
- 50.) J.F.Kinnear, M.-D.Martin, D.H.S.Horn, E.J.Middleton, J.S.Wilkie, M.N.Galbraith und R.I.Willing, *Aust.J. Chem.* **29**, 1815 (1976)
- 51.) H.de Nijs, W.N.Speckamp und H.Huisman, *J.Chem.Soc., Chem. Commun.* **1972**, 350
- 52.) A.J.Pearson, Y.-S.Chen, Y.R.Han, S.-Y. Hsu und T.Ray, *J.Chem.Soc., Perkin Trans. I* **1985**, 267
- 53.) W.G.Salmond, M.A.Barta und J.L.Havens, *J.Org.Chem.* **43**, 2057 (1978)
P.Kok, P.J.DeClereq und M.E.Vandewalle, *J.Org.Chem.* **44**, 4553 (1979)
- 54.) W.G.Dauben und D.M.Michno, *J.Org.Chem.* **42**, 682 (1977)
- 55.) Übersicht: J.G.Smith, *Synthesis* **1984**, 612
- 56.) T.Inone, T.Uchimaru und T.Mukaiyama, *Chemistry Lett.* **1977**, 1215
- 57.) M.R.Detty und M.D.Seidler, *J.Org.Chem.* **46**, 1283 (1981) und **45**, 924 (1980)
- 58.) H.Sakurai, K.Sasaki und A.Hosami, *Tetrahedron Lett.* **21**, 2329 (1980)
- 59.) C.L.Kissel und B.Rickborn, *J.Org.Chem.* **37**, 2060 (1972)
- 60.) M.Apparu und M.Barelle, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1514
- 61.) A.Yasuda, H.Yamamoto und H.Nozaki, *Bull.Chem.Soc.* **52**, 1705 (1979)
- 62.) L.F.Fieser und T.Goto, *J.Am.Chem.Soc.* **82**, 1693 (1960)
- 63.) L.F.Fieser und G.Ourisson *J.Am.Chem.Soc.* **75**, 4404 (1953)
- 64.) H.Budzikiewicz, J.I.Braumann und C.Djerassi, *Tetrahedron* **21**, 1855 (1965)
- 65.) D.R.Deardorf, *Tetrahedron Lett.* **26**, 5615 (1985)
- 66.) N.L.Weinberg (Hrsg.), *Technique of Electroorganic Synthesis*, Vol. V, part I, Wiley, New York, 1974
- 67.) G.Stork und M.Isobe *J.Am.Chem.Soc.* **97**, 6260 (1975)

- 68.) D.H.R.Barton, S.G.Davies und W.B.Motherwell, *Synthesis* **1979**, 265
- 69.) G.D.Laubach, E.C.Schreiber, E.J.Agnello und K.J.Brunings, *J.Am.Chem.Soc.* **78**, 4743 (1956)
- 70.) R.E.Ireland, D.C.Muchmore und U.Hengartner, *J.Am.Chem.Soc.* **94**, 5098 (1972)
- 71.) R.H.Shapiro, *Org.React.* **23**, 405 (1976)
- 72.) C.Djerassi, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 4637
- 73.) B.N.Lutsky, J.A.Martin und G.J.Schroepfer Jr., *J.Biol.Chem.* **246**, 6737 (1971)
- 74.) B.M.Trost, T.R.Verhoeven und J.M.Fortunak, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2301
- 75.) J.Tsuji, T.Yamamoto, M.Kaito und T.Mandai, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2075
- 76.) J.Tsuji, I.Shimizu, I.Minami, Y.Okashi, T.Sugiura und K.Takahashi, *J.Org.Chem.* **50**, 1523 (1985)
- 77.) B.M.Trost, M.Lautens und B.Peterson, *Tetrahedron Lett.* **24**, 4525 (1983)
- 78.) H.Firouzabadi und E.Ghaderi, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 839
- 79.) E.J.Corey und G.Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 399
- 80.) I.Midgley und C.Djerassi, *J.Chem.Soc., Perkin Trans. I* **1972**, 2771
- 81.) I.Midgley und C.Djerassi, *J.Chem.Soc., Perkin Trans. I* **1973**, 155
- 82.) D.H.R.Barton und G.F.Laws, *J.Chem.Soc.* **1954**, 52
- 83.) W.R.Bamford und T.S.Stevens, *J.Chem.Soc.* **1952**, 4735
- 84.) A.Nickon und N.H.Westiuk, *J.Am.Chem.Soc.* **94**, 7081 (1972)
- 85.) R.H.Shapiro, M.F.Lipton, K.J.Kolonko, R.L.Buswell und L.A.Capuano, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 1811
- 86.) R.F.Zürcher, *Helv.Chim.Acta* **46**, 2054 (1963)
- 87.) K.Tori und K.Aono, *Ann.Rept.Shinogii Res.Lab.* **14**, 136 (1964)
- 88.) M.N.Galbraith, D.H.S.Horn, E.J.Middleton und R.J.Hackney, *Aust.J.Chem.* **22**, 1517 (1969)
- 89.) H.Moriyama und K.Nakanishi, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 11

- 90.) D.Guedon-Vuong, Y.Nakatani, B.Luu und G.Ourisson, *Tetrahedron Lett.* **26**, 5959 (1986)
- 91.) D.Seebach und M.Kolb, *Chem.Ind.(London)*, **1974**, 687
- 92.) Übersicht: B.Th.Gröbel und D.Seebach, *Synthesis* **1977**, 357
- 93.) K.Ogura und T.Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2681
- 94.) T.Mandai, H.Irei, M.Kawada und J.Otera, *Tetrahedron Lett.* **25**, 2371 (1984)
- 95.) K.Deuchert, U.Hertenstein, S.Hünig und G.Weher, *Chem. Ber.* **112**, 2054, (1979)
Übersicht: J.D.Albright, *Tetrahedron* **39**, 3207 (1983)
- 96.) J.E.Baldwin, G.A.Höfle und O.W.Lever, *J.Am.Chem.Soc.* **96**, 7125 (1974)
- 97.) Übersicht: H.W.Gschwend und H.R.Rodriguez, *Org.React.* **26**, 1, (1979)
- 98.) J.Huet, *Bull.Soc.Chim.France*, **1964**, 2677
- 99.) C.Botteghi, *Gazz.Chim.Ital.* **105**, 233 (1975)
- 100.) R.K.Boeckmann und K.J.Bruza, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4187
- 101.) V.Ramanathan und R.Levin, *J.Org.Chem.* **27**, 1216 (1962)
- 102.) O.Riobé, A.Lebouc und J.Delaunay, *Compt.Rend.Acad.Sci. Ser. C*, **284**, 281 (1977)
- 103.) D.J.Cram und F.A.Abd Elhafez, *J.Am.Chem.Soc.* **74**, 5828 (1962)
vgl. auch J.Mulzer, *Nachr.Chem.Tech.Lab.* **32**, 16 (1984)
- 104.) N.K.Chaudhuri, R.Nickolson, K.Kimball und M.Gut, *Steroids* **15**, 525 (1970)
- 105.) R.Wiechert, Privatmitteilung
- 106.) J.A.Katzenellenbogen und S.B.Bowlus, *J.Org.Chem.* **38**, 627 (1972)
- 107.) M.T.Reetz, *Angew.Chem.* **96**, 542 (1984)
- 108.) E.K.Dolence, M.Adamczyk und D.S.Watt, *Tetrahedron Lett.* **26**, 1189 (1985)
- 109.) M.Bhupathy und T.Cohen, *Tetrahedron Lett.* **26**, 2619 (1985)

- 110.) Y.Yamamoto und K.Muruyama, J.Am.Chem.Soc. 107, 6411, (1985)
- 111.) N.T.Anh, Top.Curr.Chem. 88, 145 (1980)
- 112.) M.Charest, H.Felkin und N.Prudent, Tetrahedron Lett. 1968, 2199
- 113.) Y.Kita, J.Harute, J.Segawa und Y.Tamura, Tetrahedron Lett. 1979, 4311
- 114.) U.Hedtmann und P.Welzel, Tetrahedron Lett. 26, 2773 (1985)
- 115.) M.Hesse, H.Meier und H.Zeeh, Spektroskopische Methoden in der org. Chemie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1979
- 116.) E.J.Corey, H.Cho, Ch.Rücker, und D.H.Hua, Tetrahedron Lett. 22, 3455 (1981)
- 117.) G.Snatzke, U.Wagner und H.P.Wolff, Tetrahedron 37, 349 (1981)
- 118.) J.Engel, R.Geiger, G.Snatzke und U.Wagner, Chemiker Ztg. 105, 85 (1981)
- 119.) J.Frelek, A.Perkowska, G.Snatzke, U.Tima, U.Wagner und H.P.Wolff, Spectros.Int.J. 2, 274 (1983)
- 120.) M.Strangmann-Diekmann, Diplomarbeit, Ruhr-Universität Bochum, 1986
- 121.) G.Hüppi und J.B.Siddall, Tetrahedron Lett. 1968, 1113
- 122.) Diplomarbeit P.Müller, Ruhr-Universität Bochum, 1979
- 123.) R.Bergamasco und D.H.S.Horn, The biological activities of Ecdysteroids and Ecdysteroid analogues, Lit.³, S.299
- 124.) P.Chervas, D.A.Trainor, R.J.Stonard und K.Nakanishi. J. Chem.Soc., Chem.Comm. 1982, 1307
- 125.) Ch.H.Chang, D.R.Rowley, T.J.Lobl und D.J.Tindall, Biochemistry 21, 4102 (1982)
- 126.) D.J.Tindall, Ch.H.Chang, T.J.Lobl und D.R.Rowley, Annal.N.Y.Academy Sciences 438, 39 (1985)
- 127.) R.G.Smith, M.d'Istria und N.T.Van, Biochemistry 20, 5557 (1981)
- 128.) Ö.Wrange, J.Karlstedt-Duke und J.A.Gustafsson, J.Biol. Chem. 254, 9284 (1979)

- 129.) L.E.Sekeris, N.Lang und P.Karlson, Hoppe Seyler's Z. Physiol.Chemie 341, 36 (1965)
- 130.) vgl. D.Sell, Diplomarbeit, Ruhr-Universität Bochum, 1986
- 131.) E.J.Corey und D.Enders, Chem.Ber. 111, 1337 (1978)
- 132.) S.Hanessian und P.Lavallee, Can.J.Chem. 53, 2975 (1975)
- 133.) H.Wetter und K.Oertle, Tetrahedron Lett. 26, 5515 (1985)
- 134.) S.K.Chaudhury und O.Hernandez, Tetrahedron Lett. 1979 99
- 135.) vgl. z.B. H.K.Dietl und K.C.Brannock, Tetrahedron Lett. 1973, 1273
- 136.) J.Alais und A.Veyrieres, J.Chem.Soc., Perkin Trans. I 1981, 377
- 137.) M.M.El.Sadek, C.D.Warren und R.W.Jeanloz, Carbohydr. Res. 131, 166 (1984)
- 138.) Übersicht: S.David und S.Hanessian, Tetrahedron 41, 643 (1985)
- 139.) D.Kritchevsky und M.R.Kirk, Arch.Biochem.Biophys. 35, 346 (1952)
- 140.) R.Tschesche, G.Freytag und G.Snatzke, Chem.Ber. 92, 3053 (1959)
- 141.) D.Seebach und D.Enders, Chem.Ber. 108, 1293 (1975)
- 142.) A.Fiecchi, M.Galli Kienle, A.Scala, G.Galli, R.Paoletti und E.Grossi Paoletti, J.Biol.Chem. 247, 5898 (1972)
- 143.) M.Tsuda, E.J.Parish und G.J.Schroepfer Jr. J.Org.Chem. 44, 1282 (1979)
- 144.) E.J.Parish, T.E.Spike und G.J.Schroepfer Jr. Chem.Phys. 18, 233 (1972)
- 145.) G.O.Schenck, W.Eisfeld und D.A.Neumüller, Ann.Chem. 1975, 701
- 146.) L.F.Fieser, J.Am.Chem.Soc. 75, 4395 (1953)
- 147.) M.Anastasia, P.Cinffreda, M.Del-Puppo und A.Fiecchi, J.Chem.Soc., Perkin Trans. I 1983, 587
- 148.) M.Anastasia, A.Scala und A.Fiecchi, J.Chem.Soc. Perkin Trans. I, 1976, 378

- 149.) G.J.Schroepfer Jr. und I.D.Frantz Jr. J.Biol.Chem. 236, 3137 (1961)
- 150.) J.Y.C.Chu. J.Chem.Soc., Chem.Comm. 1974, 374
- 151.) F.deSimone, A.Dini, E.Finamore, L.Minale, C.Pizza, R. Riccio und F.Zollie, J.Chem.Soc., Perkin Trans. I 1981, 1855
- 152.) M.Kobayashi, R.Tsuru, K.Todo und H.Mitsubishi, Tetrahedron 29, 1193 (1973)
- 153.) A.F.Borch, M.D.Bernstein und H.Dupont Durst, J.Am.Chem. Soc., 93, 2897 (1971)
- 154.) H.C.Brown und S.Krishnamurty, Aldrichim.Acta 1979, 3
- 155.) H.C.Brown und S.Krishnamurty, J.Am.Chem.Soc. 94, 7159 (1972)
- 156.) D.J.Raber und W.C.Guida, J.Org.Chem. 41, 690 (1976)
- 157.) J.Attenburrow, A.F.B.Cameron, J.H.Chapman, R.M.Evans, B.A.Hems, A.B.A.Jansen und T.Walker, J.Chem.Soc. 1952, 1094

Lebenslauf

08. Juli 1955	geboren in Schwelm
April 1962 bis März 1966	Besuch der Harkortschule in Ennepetal
April 1966 bis Juni 1974	Besuch des neusprachlichen Reichenbach-Gymnasiums in Ennepetal
Januar 1975 bis Dezember 1976	Wehrdienst, Entlassung als Leutnant d. Res.
03. Juni 1977	Eheschließung mit Barbara Windhövel
Oktober 1977	Beginn des Chemie-Studiums an der Universität Stutt- gart
Mai 1980	Vordiplom Chemie
Oktober 1980	Beginn des Chemie-Hauptstu- diums an der Ruhr Universität Bochum
Oktober 1982 bis April 1983	Diplomprüfungen
Mai 1983 bis März 1984	Diplomarbeit
Mai 1984 bis Dezember 1986	Anfertigung der vorliegenden Dissertation

